



Sağlıklı Yarınlar için Bilimin izindeyiz

Kurucu, İmtiyaz Sahibi ve Baş Editör /
Founder, Franchise Owner and Editor in Chief

Doç. Dr. Mehmet Yekta Öncel
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları - Neonatoloji
E-mail: dryekta@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0760-0773

Editörler/Editors

Prof. Dr. Berna Dirim Mete
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Radyoloji
E-mail: berna.dirim@idu.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-2380-4197

Doç. Dr. Banu İşbilen Başok
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Tıbbi Biyokimya
E-mail: banu.basok@saglik.gov.tr
ORCID ID: 0000-0002-1483-997X

Doç. Dr. Hakan Gülmez
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Aile Hekimliği
E-mail: hakan.gulmez@idu.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-5467-3743

Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Kadın Hastalıkları
ve Doğum - Perinatoloji
E-mail: halilgursoy.pala@saglik.gov.tr
ORCID ID: 0000-0003-1569-4474

Yönetim Yeri / Administrative Office

İzmir Buca Seyfi Demirsoy EAH,
Başhekimlik, Buca/İzmir
Tel: +90 (232) 452 66 66
E-mail: forbestipdergisi@gmail.com

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayınevi / Publisher

GALENOS YAYINEVİ
Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 Fındıkzade, Fatih, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 (212) 621 99 25
E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr
Web: www.galenos.com.tr
Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayınlanma Tarihi/Online Publication Date:

Nisan 2022/April 2022

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır. / International
periodical journal published three times in a year.

Nisan / April 2022
Cilt / Volume: 3
Sayı / Issue: 1

Forbes Tıp Dergisi, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin
yayın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan
açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

Forbes Tıp Dergisi, Ulakbim TR Dizin, EBSCO, J-Gate, Türkiye Atf Dizini ve Index
Copernicus tarafından indekslenmektedir.

**Yayın politikaları ve yazım rehberine www.forbestip.org
adreslerinden ulaşılabilir.**

Forbes Journal of Medicine is the publication of İzmir Buca Seyfi Demirsoy
Training and Research Hospital.

It is published three times a year (April, August, December) FJM is an open
access, free and peer-reviewed Journal

Forbes Journal of Medicine is indexed in Ulakbim TR Dizin, Turkey Citation
Index, EBSCO, J-Gate and Index Copernicus.

You can reach publication policies and writing guide from
www.forbestip.org

Editör Yardımcıları / Editorial Assistants

Doç. Dr. Atilla Ersen

İzmir Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji
E-mail: atillaersen@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2404-170X

Doç. Dr. Umut Varol

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
AD, Tıbbi Onkoloji
E-mail: varolumut@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-4669-2052

Dr. Öğr. Üyesi Esra Duğral

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göğüs
Hastalıkları - Fizyoloji
E-mail: esra.dugral@deu.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-9783-7752

Dr. Öğr. Üyesi M. Burak Öztop

Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi / Genel Cerrahi
E-mail: mehmetburak.oztop@saglik.gov.tr

ORCID ID: 0000-0003-2713-6381

Uzm. Dr. Mustafa Küçük (Yazı İşleri Müdürü)

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Acil
Tıp

E-mail: mustafa.kucuk8@saglik.gov.tr

ORCID ID: 0000-0002-2699-1231

Dil Editörleri / Language Editors

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Tıp Fakültesi / Fizyoloji

E-mail: ahu@pakdemirli.com

Dr. Gürkan Kazancı

Ümit Özkan

Biyoistatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant

Prof. Dr. Ferhan Elmali

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Biyoistatistik

E-mail: elmaliferhan@yahoo.com

Yayın Sekreteri / Publication Secretary

Gül Aslan

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Eğitim Birimi

E-mail: gul.aslan2@saglik.gov.tr

Danışma Kurulu

Uzm. Dr. Hüseyin Acar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Acil Tıp

Uzm. Dr. Duygu Adıyaman

Universitätsklinikum Ulm Klinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Pränatale Medizin / Kadın
Hastalıkları ve Doğum / Perinoloji

Prof. Dr. Servet Akar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları -
Romatoloji

Prof. Dr. Murat Aksun

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve
Reanimasyon

Doç. Dr. Saliha Aksun

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

Uzm. Dr. Gülşah Şehitoğlu Alpağut

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Acil Tıp

Prof. Dr. Karel Allegaert

Katholieke Üniversitesi / Kalkınma
ve Yenileme / Leuven, Belçika
Erasmus Tıp Merkezi / Klinik
Eczacılık / Rotterdam, Hollanda

Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Yoğun Bakım

Prof. Dr. Murat Anıl

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Acil

Doç. Dr. Melda Apaydın

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Radyoloji

Uzm. Dr. Cenk Sinan Atalay

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Kalp Damar
Cerrahisi

Doç. Dr. Yeliz Çağan Appak

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

Prof. Dr. Arzu Latife Aral

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / İmmünoloji

Doç. Dr. Pınar Ayyat

İzmir Demokrasi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve
Reanimasyon

Prof. Dr. Maşallah Baran

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

Prof. Dr. Hüseyin Şener Barut

Buca Eğitim ve Araştırma Hastanesi
/ Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Aysel Başer

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Tıp Eğitimi

Prof. Dr. Erem Kaan Başok

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Üroloji

Doç. Dr. Merve Gürsoy Bulut

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Radyoloji

Doç. Dr. Başak Büyük

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Histoloji-Embriyoloji

Uzm. Dr. Nagehan Can

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim
ve Araştırma Hastanesi / Göz
Hastalıkları

Doç. Dr. Hafize Öztürk Can

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Ebelik Bölümü

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat

Ankara Şehir Hastanesi /
Neonatoloji

Doç. Dr. Deniz Çankaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Eğitim ve Araştırma ve
Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji

Doç. Dr. Gönül Çatlı

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Acar Çinteri

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Yoğun Bakım

Doç. Dr. Mehmet Nevzat Çizmeci

Toronto Üniversitesi Çocuk
Hastanesi, Kanada / Neonatoloji

Dr. Öğr. Üyesi İstemihan Çoban

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Anatomi

Prof. Dr. Belde Kasap Demir

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Nefroloji - Çocuk
Romatoloji

Prof. Dr. Can Duman

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

Prof. Dr. Bumin Nuri Dündar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

Prof. Dr. Nihal Olgaç Dündar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / Çocuk Nöroloji

Uzm. Dr. Yasemin Ece

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Acil Tıp

Uzm. Dr. Rahmi Gökhan Ekin

Foça Devlet Hastanesi / Üroloji

Danışma Kurulu

Doç. Dr. Umut Elboğa

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi / Nükleer Tıp

Doç. Dr. Kayı Eliaçık

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Doç. Dr. Yasser Elsayed

Kanada Manitoba Üniversitesi / Neonatoloji

Doç. Dr. Mustafa Emiroğlu

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Genel Cerrahi

Prof. Dr. Ömer Erdeve

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Neonatoloji

Prof. Dr. Kıvanç Ergen

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Biyofizik

Doç. Dr. Selçuk Erkinç

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kadın Hastalıkları ve Doğum / Jinekolojik Onkoloji

Doç. Dr. Pınar Gençpınar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

Dr. Öğr. Üyesi Önay Gerçik

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Romatoloji

Doç. Dr. Gamze Gökalp

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

Doç. Dr. Salih Gözmen

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Hematoloji

Doç. Dr. Serhat Gür

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Genel Cerrahi

Uzm. Dr. Erkan Güvenç

İzmir İl Sağlık Müdürlüğü / Acil Tıp

Dr. Öğr. Üyesi Güven Güvendi

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Fizyoloji

Doç. Dr. Fatma Aslı Hapa

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Dermatoloji

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah İnal

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Genel Cerrahi

Doç. Dr. Muhammet Ali Kanık

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Cem Karadeniz

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Kardiyoloji

Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Müge Karakayalı

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Mikrobiyoloji

Hm. Özden Karakoç

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Eğitim Hemşireliği

Doç. Dr. Ömer Kartı

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göz Hastalıkları

Prof. Dr. Derya Özer Kaya

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi / Fizyoterapi

Dr. Selahattin Keskindemirci

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Konstantin Kenigsberg

MRI-Center OrthoClinic / Radyoloji, Belarus

Dr. Öğr. Üyesi Osman Hasan Tahsin Kılıç

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. İpek Devenci Kocakoç

Dokuz Eylül Üniversitesi / Ekonometri Bölümü Yöneylem Anabilim Dalı

Doç. Dr. Melis Köse

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Metabolizma Hastalıkları

Dr. Osman Nuri Kurt

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Esra Meltem Koç

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Aile Hekimliği

Doç. Dr. Emel Ebru Pala

Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Tıbbi Patoloji

Prof. Dr. Barış Önder Pamuk

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları - Endokrinoloji

Prof. Dr. Ramazan Özdemir

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Neonatoloji

Prof. Dr. Esra Arun Özer

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji

Hm. Merdiye Öztürk

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Sağlık Bakım Hizmetleri

Doç. Dr. Zeynep Sofuoğlu

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Halk Sağlığı

Doç. Dr. Burak Cem Soner

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Farmakoloji

Prof. Dr. Hanifi Soylu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Neonatoloji, Tıbbi Farmakoloji

Doç. Dr. Melih Kaan Sözmen

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Halk Sağlığı

Danışma Kurulu

Dr. Öğretim Üyesi Suzan Şahin

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

Prof. Dr. Nimet Şenoğlu

*İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi / Yoğun
Bakım*

Prof. Dr. Mehmet Şenoğlu

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Nöroşirürji*

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Şimşek

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Kardiyoloji*

Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi
Mikrobiyoloji*

Doç. Dr. Betül Taşpınar

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*

Doç. Dr. Ferruh Taşpınar

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*

Dr. İbrahim Tuğlu

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi*

Prof. Dr. Tuba Tuncel

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Alerji ve İmmünoloji*

Doç. Dr. Turgay Turan

*Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji*

Prof. Dr. Murat Ulukuş

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kadın Hastalıkları
ve Doğum*

Prof. Dr. Ayşe Gülden Diniz Ünlü

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi
Patoloji*

Prof. Dr. İlhan Yayımlı

*İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp
Araştırma Enstitüsü / Moleküler Tıp*

Prof. Dr. Sadık Yurttutan

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

Doç. Dr. Şefik Kaan Yücel

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Anatomi*

Doç. Dr. Natalia Zarbailov, MsPHM, PhD

*Devlet Tıp ve Eczacılık Üniversitesi / Aile
Hekimliği, Moldova*

Advisory Board

Hüseyin Acar, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital / Emergency Medicine

Uzm. Dr. Duygu Adiyaman

Universitätsklinikum Ulm Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Pränatale Medizin / Obstetrics and Gynecology / Perinatology

Prof. Servet Akar, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Internal Disease Rheumatology

Prof. Murat Aksun, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Anesthesiology and Reanimation

Assoc. Prof. Saliha Aksun, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Medical Biochemistry

Gülşah Şehitoğlu Alpağut, MD

Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Emergency Medicine

Prof. Karel Allegaert, MD

*Katholieke Universiteit / Development and Regeneration / Leuven, Belçika
Erasmus Medical Center / Clinical Pharmacy / Rotterdam, Hollanda*

Prof. Ayşe Berna Anıl, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Intensive Care

Prof. Murat Anıl, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Pediatric Emergency

Assoc. Prof. Melda Apaydın, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Training and Research Hospital / Radiology

Cenk Sinan Atalay, MD

Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Cardiovascular Surgery

Assoc. Prof. Yeliz Çağan Appak, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Gastroenterology

Prof. Arzu Latife Aral, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Immunology

Assoc. Prof. Pınar Ayvat, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Anesthesiology and Reanimation

Prof. Maşallah Baran, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Gastroenterology

Prof. Hüseyin Şener Barut, MD

Buca Training and Research Hospital / Infectious Diseases

Asst. Prof. Aysel Başer, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Education

Prof. Erem Kaan Başok, MD

İzmir University of Economics Faculty of Medicine / Urology

Assoc. Prof. Merve Gürsoy Bulut, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Radiology

Assoc. Prof. Başak Büyük, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Histology-Embryology

Nagehan Can, MD

Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Ophthalmology

Assoc. Prof. Hafize Öztürk Can, PhD

Ege University Faculty of Health Sciences / Department of Midwifery

Prof. Fuat Emre Canpolat, MD

Ankara City Hospital / Neonatology

Assoc. Prof. Deniz Çankaya, MD

İnönü University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases / Neonatology

Assoc. Prof. Gönül Çatlı, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Endocrinology

Asst. Prof. Burcu Acar Çinteri, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Intensive Care

Assoc. Prof. Mehmet Nevzat Çizmeci, MD

The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada / Neonatology

Asst. Prof. İstemihan Çoban, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Anatomy

Prof. Belde Kasap Demir, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Nephrology - Pediatric Rheumatology

Prof. Can Duman, MD

İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Biochemistry

Prof. Bumin Nuri Dündar, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Endocrinology

Prof. Nihal Olgaç Dündar, MD

İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Neurology

Uzm. Dr. Yasemin Ece

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Emergency Medicine

Rahmi Gökhan Ekin, MD

Foça State Hospital / Urology

Assoc. Prof. Umut Elboğa

Gaziantep University Faculty of Medicine / Nuclear Medicine

Assoc. Prof. Kayı Eliaçık, MD

Tepecik Education and Research Hospital / Pediatrics

Assoc. Prof. Yasser Elsayed MD,

University of Manitoba / Neonatology, Winnipeg, Canada

Advisory Board

- Assoc. Prof. Mustafa Emiroğlu, MD**
Tepecik Training and Research Hospital / General Surgery
- Prof. Ömer Erdeve, MD**
Ankara University Faculty of Medicine / Pediatrics - Neonatology
- Prof. Kıvanç Ergen, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Biophysics
- Assoc. Prof. Selçuk Erkılınç, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Obstetrics and Gynecology / Gynecological Oncology
- Assoc. Prof. Pınar Gençpınar, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Neurology
- Asst. Prof. Önay Gerçik, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Rheumatology
- Assoc. Prof. Gamze Gökalp, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Emergency
- Assoc. Prof. Salih Gözmen, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Hematology
- Assoc. Prof. Serhat Gür, MD**
Tınaztepe University Faculty of Medicine / General Surgery
- Erkan Güvenç, MD**
İzmir Provincial Health Directorate / Emergency Medicine
- Asst. Prof. Güven Güvendi, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Physiology
- Assoc. Prof. Fatma Aslı Hapa, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Dermatology
- Asst. Prof. Abdullah İnal, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / General Surgery
- Assoc. Prof. Muhammet Ali Kanık, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatrics
- Prof. Cem Karadeniz, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Cardiology
- Assoc. Prof. Eda Karadağ Öncel, MD**
Tepecik Education and Research Hospital / Pediatric Infectious Diseases
- Asst. Prof. Müge Karakayalı, MD**
İzmir Democracy University Medical Faculty / Microbiology
- Özden Karakoç, RN**
Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Education Nursing
- Assoc. Prof. Ömer Kartı, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Ophthalmology

- Prof. Derya Özer Kaya, PhD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Health Sciences / Physiotherapy
- Selahattin Keskindemirci, MD**
Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital
- Prof. Konstantin Kenigsberg, MD**
MRI-Center OrthoClinic / Radiology, Belarus
- Asst. Prof. Osman Hasan Tahsin Kılıç, MD**
İzmir Democracy University Medical Faculty / Psychiatry
- Prof. İpek Deveci Kocakoç, MD**
Dokuz Eylül University / Department of Econometrics, Department of Operations
- Assoc. Prof. Melis Köse, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Metabolism
- Osman Nuri Kurt, MD**
Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital
- Assoc. Prof. Esra Meltem Koç, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Family Medicine
- Assoc. Prof. Emel Ebru Pala, MD**
University of Health Sciences / Tepecik Training and Research Hospital / Medical Pathology
- Prof. Barış Önder Pamuk, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Internal Medicine - Endocrinology
- Prof. Ramazan Özdemir, MD**
İnönü University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases / Neonatology
- Prof. Esra Arun Özer, MD**
Tınaztepe University Faculty of Medicine / Pediatrics - Neonatology
- Merdiye Öztürk, RN**
Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital
- Assoc. Prof. Zeynep Sofuoğlu, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Public Health
- Assoc. Prof. Burak Cem Soner, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Pharmacology
- Prof. Hanifi Soylu, MD**
Selçuk University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases / Neonatology, Medical Pharmacology
- Assoc. Prof. Melih Kaan Sözmen, MD**
İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Public Health
- Asst. Prof. Suzan Şahin, MD**
İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases - Neonatology
- Prof. Nimet Şenoğlu, MD**
İzmir Bakırçay University Faculty of Medicine / Intensive Care

Advisory Board

Prof. Mehmet Şenoğlu, MD

*Tepecik Training and Research Hospital /
Neurosurgery*

Asst. Prof. Ayşe Şimşek, MD

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine /
Pediatric Cardiology*

Prof. Zeynep Gülden Sönmez Tamer, MD

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine /
Medical Microbiology*

Assoc. Prof. Betül Taşpınar, MD

*İzmir University of Democracy Faculty of Health
Sciences - Physiotherapy and Rehabilitation*

Assoc. Prof. Ferruh Taşpınar, MD

*İzmir University of Democracy Faculty of Health
Sciences - Physiotherapy and Rehabilitation*

İbrahim Tuğlu, MD

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research
Hospital*

Prof. Tuba Tuncel, MD

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine
/ Pediatric Allergy and Immunology*

Prof. Murat Ulukuş, MD

*Ege University Faculty of Medicine / Obstetrics
and Gynecology*

Prof. Ayşe Gülden Diniz Ünlü, MD

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine /
Medical Pathology*

Prof. İlhan Yaylım, MD

*İstanbul University Aziz Sançar Experimental
Medicine Research Institute / Molecular
Medicine*

Prof. Sadık Yurttutan, MD

*Kahramanmaraş Sütçü İmam University /
Pediatrics - Neonatology*

Assoc. Prof. Şefik Kaan Yücel, MD

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine
/ Anatomy*

**Assoc. Prof. Natalia Zarbailov, MD, MsPHM,
PhD**

*State University of Medicine and Pharmacy /
Family Medicine, Moldova*

Amaç ve Kapsam

Bilimsel çalışma Forbes Tıp Dergisi (Forbes Journal of Medicine), İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yayın organıdır.

Dergi, Tıp ve Sağlık Bilimleri alanlarında Türkçe ve İngilizce makaleler yayınlayan, çift-kör hakemli, elektronik bir dergidir ve yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında) yayınlanmaktadır.

Forbes Tıp Dergisi, **Ulakbim TR Dizin, EBSCO, J-Gate, Türkiye Atıf Dizini ve Index Copernicus** tarafından indekslenmektedir.

Amaç, derginin Tıp ve Sağlık Bilimleri alanlarındaki akademisyenlerin bilimsel çalışmalarını yayınlamak paylaşıma olanağı bulacağı ve kaynak olarak da faydalanabilecekleri nitelikli bir yayın olmasıdır.

Forbes Tıp Dergisi'nin yayınlarının temelini araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editör mektupları, kongre ve bildiri özetleri oluşturmaktadır. Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilecek çalışmaların daha önce basılmamış, elektronik ortamda yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar ilk olarak editör kurulu tarafından derginin yayın politikalarına uygunluğu açısından değerlendirilir. Uygun görülen makaleler çift-kör hakem incelemesine gönderilir. Yazılar alındıktan sonra iki ay içinde değerlendirilerek ilk karar yazara iletilir. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, konusunda uzman olan dış bağımsız kişilerden seçilir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamaların (doaj.org/bestpractice)" ilkeleri ile uyum sağlamaktadır.

Deneyisel, klinik ve ilaç araştırmaları için ilgili uluslararası anlaşmalara uygun etik komisyon raporu gerekmektedir. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen tüm araştırmalar Helsinki Bildirgesi ve Laboratuvar Hayvanlarının Bakım Rehberi (Helsinki Declaration of 1975 (revised 2013) ve "Guide for the care and use of laboratory animals) ilkelerine uygun olmalıdır. Gönderilen araştırmalarda katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındığı belirtilmelidir. Karar verebilecek yeterlilikte olmayan bireylerin (çocuk, komadaki hastalar vs.) adına birinci dereceden sorumlu olan kişilerden bilgilendirilmiş onam alındığı belirtilmelidir. Gönderilen araştırmalara herhangi bir maddi destek sağlanmış ise yazarlar bu desteği sağlayan kurumlarla çıkar ilişkisi olup olmadığını varsa nasıl bir ilişkisi olduğunu açıklamalıdır. Makalelerin etik, bilimsel, yasal vb. kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve oranlarını ve ilgili sorumluluklarını; ayrıca çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imzaları ile yayına katılmalıdırlar. Araştırmalara kısmi de olsa yapılan nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu)

Makalelerin formatı ICMJE - Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 -<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemelerin sunumu çalışma bildirim kılavuzlarına göre düzenlenmelidir: Randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanılabilir çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar için ARRIVE, randomize olmayan davranış ve halk sağlığına müdahale çalışmaları için TREND.

Orijinal Araştırmalar için etik kurul onay yazısının sunulması şarttır. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğunda olup, Editör ve yardımcıların kanaatlerini yansıtmaz. Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan poster ve sözel sunum özetleri durumu açıklanmak koşulu ile kabul edilir.

İletişim

Dergi Editörlüğü

Adres: İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 452 66 66 Faks: +90 232 452 77 88 E-posta: forbestipdergisi@gmail.com

Yayıncı

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mahallesi, Kaçamak Sokak No: 21/1 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 30 Faks: +90 (212) 621 99 27 E-posta: info@galenos.com.tr



Aims and Scope

Forbes Journal of Medicine is the publication of İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital.

Both Turkish and English articles are considered for publication and the journal is published three times a year (April, August, December).

Forbes Journal of Medicine is indexed in **Ulakbim TR Dizin, Turkey Citation Index, EBSCO, J-Gate and Index Copernicus.**

We aim to qualify the journal as a publication where academicians of Medicine and Health Sciences will have the opportunity to share their scientific studies by publishing and benefit as a reference.

Studies that emphasize these aims provide the basis for publication, including original articles, reviews, case reports, letters to the editor, and annual meetings' abstracts. All articles must be submitted to Forbes Journal of Medicine exclusively with the understanding that they have not been published previously in print or electronic format and not under consideration by any other journal or electronic medium for publication.

All submitted manuscripts are first evaluated by the editorial board in terms of compliance with the journal's publishing policies. Appropriate articles are sent to double blind peer review. After the articles are received, they are evaluated and the first decision is forwarded to the author within two months.

Forbes Journal of Medicine, as a double-blind peer-reviewed journal, includes experimental, basic, original clinical studies in the field of Medicine and Health Sciences; publishes reviews, case reports, and letter articles to the editor. The referees that editors will consider as the main factor in the selection of the manuscript are selected from external independent persons who are experts in their fields.

For experimental, clinical, and drug research, an appropriate ethics commission report is required for relevant international agreements. All surveys submitted for publication in the journal are to be submitted to the Helsinki Declaration / Laboratory Animal Care Guide (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008 - <https://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" - www.nap.edu/catalog/5140.html). The submitted inquiries should indicate that informed consent has been received from the participants. It should be noted that informed consent has been obtained from persons who are primarily responsible for individuals who are not competent to make decisions (children, patients in coma, etc.). If any financial support has been provided to the submitted works, the authors should explain what kind of a relationship it is; if there is a relationship of interest with the institutions providing this support. Regularity (ethical, scientific, legal, etc.) of the articles is the responsibility of the authors.

All of the authors should join the edition with their signatures which reports their scientific contributions, percentages, and their responsibilities and there are no conflicting interests. The monetary and ocular aids that are provided to research should be reported as a P.S note from which corporations, pharmaceutical companies have been provided (ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest).

The format of the articles should be organized according to the rules of ICMJE - Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 -<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)

The presentation of the original investigations and compilations should be organized according to the study report guidelines: CONSORT for randomized trials, STROBE for observational trials, STARD for diagnostic value trials, PRISMA for systematic reviews, and meta-analyses, ARRIVE for animal trials, TREND for intervention studies.

Original research, even some case presentations, must be submitted by the ethics committee approved by the institution where the general ethical rules are published, or an equivalent letter of acceptance must be submitted. The thoughts and suggestions in the writings are entirely the responsibility of the authors and do not reflect the opinions of the editor and the assistants. Articles submitted for publication in the journal should not be published elsewhere. The abstracts that were previously presented at scientific meetings can be accepted with the condition to be disclosed.

Contact Us

Editorial Office

Address: İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital, Chief Physician, İzmir, Turkey

Phone: +90 232 452 66 66 Fax: +90 232 452 77 88 E-mail: forbestipdergisi@gmail.com

Publisher

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mahallesi, Kaçamak Sokak No: 21/1 34093 Fındıkzade, İstanbul/Turkey

Phone: +90 212 621 99 30 Fax: +90 212 621 99 27 E-mail: info@galenos.com.tr



Yayın Politikaları

Açık Erişim Politikası

Forbes Tıp Dergisi, Budapeşte Açık Erişim Bildirgesi (BOAI)'nde yer alan, hakemli dergi literatürünün açık erişimli olması girişimini destekler ve yayınlanan tüm yazıları herkesin okuyabileceği ve indirebileceği bir ortamda ücretsiz olarak sunar. Bu bildirmede açık erişim, "bilimsel literatürün İnternet aracılığıyla finansal, yasal ve teknik bariyerler olmaksızın, erişilebilir, okunabilir, kaydedilebilir, kopyalanabilir, yazdırılabilir, taranabilir, tam metne bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması" anlamında kullanılmıştır. Bilimin ilerlemesinde bilgi paylaşımının rolü düşünüldüğünde, açık erişim, araştırmacılar ve okuyucular için büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple Forbes Tıp Dergisi'nde yer alan makaleler, yazarına ve orijinal kaynağa atıfta bulunduğu sürece kullanılabilir.

12 Eylül 2012 tarihinde kabul edilen, yayın kurulumuzun da benimsediği bu açık erişim politikalarına <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation> adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkı bulunan bir eserin veya çalışmanın ücretsiz olarak dağıtılmasını sağlayan bir telif hakkı lisansıdır. Bir yazar oluşturduğu eseri yeniden kullanılmak üzere paylaşmak veya üzerinde değişiklikler yapma hakkını vermek istediğinde CC lisansı kullanır.

Forbes Tıp Dergisi yayınlanan tüm yazılar için "Creative Commons Attribution License (Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International CC BY)" lisansını uygundur.

Bu lisans kapsamında taraflar, yayınlanan tüm makaleleri, veri setlerini, grafik ve ekleri kaynak göstermek şartıyla veri madenciliği uygulamalarında, arama motorlarında, web sitelerinde, bloglarda ve diğer tüm platformlarda çoğaltma, paylaşma ve yayma hakkına sahip olurlar.

Açık erişim, disiplinler arası gelişimi pekiştiren ve farklı disiplinler arasında işbirliğini teşvik eden bir yaklaşımdır. Bu nedenle Forbes Tıp Dergisi, makalelerine daha fazla erişim ve daha şeffaf bir inceleme süreci sunarak kendi alanına katkıda bulunmaktadır.

Etik Politikası

Bilimsel bir çalışma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör, hakem, yayıncı ve okuyucu), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel çalışmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu etik ilkeler, COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge esas alınarak hazırlanmıştır.

Yazarların Etik Sorumlulukları

Çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmek.

Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmak.

Sunduğu içerik yayınlanmış veya sunulan içerikle eşleşirse, bu çıkarımayı kabul etmek ve alıntı yapmak, gerektiğinde editöre, çalışmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir çalışma varsa bunun bir kopyasını sunmak, başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atif göstermek.

İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını onaylamak, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtmek.

Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmek.

Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

Cinsiyet, dini veya politik inançlar, yazarların etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.

Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.

Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.

Sponsorlu çalışmaları veya özel konulardaki çalışmaları diğer çalışmalarla aynı şekilde ele almak.

Etik ihlali niteliğinde bir şikayet olması durumunda, derginin politika ve prosedürlerine bağlı kalarak gerekli prosedürleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikayete cevap vermek için bir fırsat vermek, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçmamak.

Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmek.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemeli ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.

Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır. Dini, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmelidir.

Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.

Yayın Politikaları

Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.

Potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar ve yazar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

Yayıncının Etik Sorumlulukları

Bilimsel bir çalışmada görev alan paydaşlardan yayıncının da bütün bu etik ilkeler kapsamında hareket etmesi gerekir.

Bunların yanı sıra elinde bulundurduğu iletişim gücünü hiçbir bireysel çıkar gözetmeden kullanmak ve hedef kitlesini doğru yönlendirmekle yükümlüdür.

Bünyesinde yayınlanan her çalışmanın mülkiyet ve telif hakkını korur ve yayınlanmış her ürünün arşivlenmesi görevini üstlenir.

Kişiler etik olmayan bir durumla karşılaştıklarında yayıncıyla iletişime geçmekten çekinmemelidir.

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atfı yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

İntihal Politikaları

İntihal (aşırma) kasti olup olmaması önemsenmeksizin, bir etik ihlalidir. Çalışmaların başka kaynaklarla, referans gösterilmeden benzeşmesi ve bu haliyle yayına alınması etik olmamasının yanında suçtur ve kabul edilemez. Forbes Tıp Dergisi, yayınlanacak olan bütün çalışmalar için, intihal denetimini zorunlu kılar.

Dergimize gönderilen makalelerde kör hakem değerlendirmesini tamamlayan çalışmalar, iThenticate değerlendirmesine tabi tutulmaktadır.

Çalışmalarda kıstasımız eşleşme yüzdesi değildir. Eşleşen paragraflar, atfı ve göndermelerin düzgün olması, eşleşen yerlerin makaledeki yeri, çalışmanın hangi kaynakla eşleştiği gibi yüzde oranının dışında parametrelere bağlı olarak, uzman bir ekip tarafından, bir denetleme yapılır. Hazırlanan intihal raporu çalışmanın ilgili editörüne iletilir. Yayın kurulu rapora göre yazardan makalede bulunan hataları düzeltip tekrar göndermesini isteyebilir ya da kabul veya reddedebilir. Çalışmanın kabul edilip edilmemesi uzman editörün inisiyatifindedir.

Yayın Kurulu, dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili aşırma, atfı manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

Publication Policies

Open Access Policy

Forbes Journal of Medicine supports the open access initiative declared in Budapest Open Access Initiative which states that the peer-reviewed journal literature should be open access, and offers all the published articles free of charge in an environment where everyone can read and download. The term "open access" in this declaration means that" by means of internet, scientific literature can be accessed, read, recorded, copied, printed, scanned, linked to full text, indexed, transferred as data to the software, and used for all legal purposes without the financial, legal and technical barriers

Considering the role of information sharing in the advancement of science, open access is of great importance for researchers and readers. For this reason, the articles published in this journal may be used as long as the author and the original source are cited. No permission is required from authors or publishers. The articles in Forbes Journal of Medicine are accessible through search engines, websites, blogs and other digital platforms.

These open access policies, which were accepted on September 12, 2012 and adopted by our Editorial Board, are also accessible at <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation>.

No fees are charged from authors for article submission, processing or publication.

Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of a copyrighted works or studies. An author uses the CC license when he or she wants to transfer the right to use, share or modify his/her work to third parties

For all published articles, our journal accepts the "Creative Commons Attribution License" (Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International CC BY)"

This license entitles all parties to share copy and redistribute the articles in any medium or format files published in this journal in data mining, search engines, web sites, blogs and other digital platforms under the condition of providing references.

Open access is an approach that reinforces interdisciplinary development and encourages cooperation between different disciplines. For this reason, Forbes Journal of Medicine contributes to its field by offering more access to its articles and a more transparent review process.

Ethical Policy

It is targeted that all parties participating in the creation of a scientific study (author, editor, reviewer, publisher and reader) contribute to the proper progress of science. Compliance with scientific ethical principles is important in the scientific studies prepared in accordance with this target. Forbes Journal of Medicine adopted the ethical principles based on the directive prepared by the Committee on Publication Ethics (COPE) and recommended its adoption by all individuals contributing in the creation of a scientific work. Some items of this directive are mentioned below.

Ethical Responsibilities of the Authors

To ensure that the data related to the study is correct, to keep the records of the study regularly and to provide access to these data upon a possible request.

To ensure that the article he/she submitted is not published or accepted elsewhere.

If the content submitted by the author matches the already published or presented content, to accept and quote this conflict and, when necessary, to provide the editor with a copy of any work that may have similar content related to his / her work, to obtain permission to reproduce, and use any content from other sources, and cite it as a reference.

To ensure that all studies involving human or animal subjects comply with national and international laws and guidelines (eg WMA Helsinki Declaration, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, EU Directive on the Use of Animals) to approve that necessary approvals have been obtained, to respect subject privacy, to indicate the relevant ethics committee approvals and research details in "Materials and Methods" section of the study.

In case of any conflict of interest, when he / she finds an ethical violation related to his / her article, he / she will share it with the editor and publisher, and publish a statement of error, addendum, indemnity notice or withdraw the work if deemed it necessary.

Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

Acting in a balanced, objective and fair manner while performing their duties without any discrimination based on gender, religious or political beliefs, ethnic or geographical origin of the authors.

To evaluate the work submitted to the journal according to its content without showing any privilege to any author.

To take necessary measures to prevent potential conflicts of interest and to evaluate existing statements, if any.

To deal with sponsored works or special studies in the same way as other studies.

In case of complaints related to violation of ethics, to enforce necessary procedures by adhering to the policies and procedures of the journal. To give the authors an opportunity to respond to the complaint, and without refraining from imposing the necessary sanctions, regardless of the identity of the owner of the work

To reject the study if it does not meet the purpose and scope of the journal.

Ethical Responsibilities of the Reviewers

In order to contribute to the editor's decision-making process, the manuscript should be scrutinized in a timely fashion and reviews should only accept the critical evaluation of the study of his/her expertise.

Publication Policies

The assessment should be done in an objective manner only in relation to the content of the study. The study should be evaluated without considering religious, political and economic interests.

To make suggestions to help improve the quality of the article to be published and to critically review the study. To communicate his/her comments to the author in a constructive and gentle language.

To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy the work after the evaluation process in accordance with the principle of confidentiality, to report to the editor if there is anything contrary to the blind review process and not to evaluate this study.

To be cognizant of potential conflicts of interest (financial, institutional, collaborative, or other relationships between the author and the author), and, if necessary, to alert the editor to withdraw his or her assistance for this article.

Ethical Responsibilities of the Publisher

Among the parties involved in a creation of a scientific study, the publisher should act within all these ethical principles.

In addition to these, the publisher is obliged to use its communication power without any individual interest and to direct the target audience correctly.

It protects the ownership and copyright of each work published in its journals/books and undertakes the task of archiving every published work.

People should not hesitate to get contact with the publisher when they encounter an unethical situation.

Some of the actions considered to be against scientific research and publication ethics

- Plagiarism: To adopt the original ideas, methods, data or works of others partially or wholly without referencing them in compliance with scientific rules.
- Fraud: to use data that is not actually present or falsified in scientific research
- Distortion: Distorting the research records or data obtained, demonstrating unused devices or materials as if they were used in the research, and distorting or shaping the results of research in the interests of the people and organizations that sponsored the study;
- Republication: To present duplicates as separate publications in academic appointments and elevations
- Slicing: To present the results of a research as separate publications in academic appointments and upgrades by disseminating and publishing the results of a research in a way that disrupts the integrity of the research and submit them as separate publications more than once;
- Unfair authorship: to include people who are not active contributors or not to include those who are contributing to the study, to change the ranking of the authors inappropriately without any justification and, to remove the names of those who offered their active contributions in the previous editions, to include their names among the writers by using their influence even though they did not actively contributed to the work
- Not specifying the people, institutions or organizations that support the publications realized as a result of the researches carried out with their support, and contributions.
- To use the thesis or studies which have not been submitted yet or have not been accepted as a source without the permission of the owner.
- Failure to comply with ethical rules in human and animal researches, not to respect patient rights in its publications, to harm animal health and ecological balance, to refrain from obtaining necessary permissions.
- To misuse resources, places, facilities and devices provided for scientific research.
- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications in academic appointments and elevations.

Plagiarism Policy

Plagiarism (cheating) is a violation of ethics, regardless of whether it is intentional or not. It is a crime and an unacceptable code of conduct as it is unethical to submit, and publish manuscripts imitating other sources, without citing references. All studies to be published in Forbes Journal of Medicine, necessitates use of a plagiarism checker.

All studies submitted to our periodicals and passed the evaluation of the reviewers blinded to the studies, are evaluated by us using iThenticate software programs.

In our study, our criterion is not a percentage of matching. An auditing is carried out by a specialized team excluding percentages of matching but considering the parameters, such as identification of matching paragraphs, whether or not citations and references are properly written in accordance with the writing rules of the journal, the places of the matching sentences/paragraphs in the article, and the sources with which they are matched. The prepared plagiarism report is sent to the relevant editor of the study. In consideration of the report, the editorial board may request from the author correction of the errors in the manuscript and sent it again or accept or reject it. The acceptance of the study is on the initiative of the editor

The Editorial Board may act in accordance with the COPE rules against allegations, and suspicions related to plagiarism, citation manipulation and fraudulent misrepresentation of the works submitted to the journal.

Makale Hazırlama

Forbes Tıp Dergisi'nde daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, hakem değerlendirmesinde olmayan ve Dergi Yayın Kurulu ve Danışma Kurulu tarafından değerlendirilerek uygun bulunan yazılar basılır. Yayınlanan yazı ve resimlerin tüm hakları dergiye aittir. Dergiden alıntı yapıldığı takdirde dergi kaynak olarak belirtilmelidir. Dergimiz Türkiye Atıf Dizisinde indekslendiğinden makaleler hazırlanırken, dizinde yer alan diğer ulusal dergilerden atıf yapılması önerilmektedir (www.atifdizini.com).

Buna bağlı olarak makalelerinizde yer alan anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (Türkiye Bilim Terimleri: MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir) seçilmesi gerekmektedir.

Araştırma makaleleri; Bu bölümde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanında yapılan temel veya klinik araştırmalara ilişkin çalışmalar yer almaktadır. Bu makaleler randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanımlayıcı çalışmalar, tanısız doğruluk çalışmaları, sistematik incelemeler ve meta-analizler, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı müdahale denemeleri, deneysel hayvan denemeleri veya diğer herhangi bir klinik veya deneysel çalışmayı içerebilir. Bu tür yazılar 3500 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Araştırma makaleleri yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar

Derleme; Güncel ve gereksinime yönelik konularda, ulusal ve uluslararası literatür kullanılarak konu ile ilgili tartışmaların ve yazar/yazarların görüşlerinin ortaya konduğu çalışmalardır. Bu tür yazılar 5000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Derleme yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Konu ile ilgili başlıklar ve Kaynaklar

Olgu Sunumu; Nadir görülen, tanı, tedavi ve bakımda farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla desteklenmiş olmalıdır. Bu tür yazılar 2000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Olgu sunumu yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 150 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar

Editöre Mektup; Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazılar 1000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

Dergiye gönderilen yazılar Microsoft Word programında, her sayfa yanında 2,5 cm boşluk bırakılarak, Times New Roman 12 punto yazı karakterinde ve 2 satır aralığında yazılmalıdır. Sayfa numaraları metnin başladığı sayfadan başlayarak sağ alt köşede belirtilmelidir. Araştırma makaleleri ve derleme 30, olgu sunumları 15 sayfayı geçmemelidir.

Yazılar; <http://www.journalagent.com/forbes> internet adresinden online olarak sisteme yüklenebilir. Sorumlu yazarın "Telif Hakkı Onay Formu"nu doldurup, imzalayarak yazı ile göndermesi gerekmektedir.

Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

1. Başlık sayfası: Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların ad-soyadları, unvanları, çalıştıkları kurum ve adresleri, iletişimden sorumlu yazarın adı, telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Başka yerde yayınlanmamış olduğu, bildiri olarak sunulmuş ise bilgisi, çalışmayı destekleyen herhangi bir birim varsa bu sayfaya yazılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Bu bilgiler ana metin dosyasının içine koyulmaz.

2. Özet ve anahtar kelimeler: Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özetle kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'e ve Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Yüklenen ana metin dosyasının içine koyulmaz.

3. Ana metin: Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.

4. Kaynaklar: Kaynaklar Vancouver stiline uygun yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynak yazımında aşağıda belirtilen kurallara dikkat edilmelidir. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlenin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Örnek.1, Örnek.1,2, Örnek.2-5 Dergilerin adları Index Medicus'da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç isimden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

ÖRNEKLER

Dergi:

Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

Makale Hazırlama

Eğer yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk üç yazar belirtilir.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

Makalenin DOI numarası yok ise internet ulaşım adresi verilir.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0>

Dergi eki (Supplement):

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? *Crit Care Nurse*. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

Kitaplar:

- Jarvis C. *Physical Examination and Health Assessment*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

Editör bilgisi var ise:

- Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiecek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Kitap içi bölüm:

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. *Teaching in Nursing: A Guide for Faculty*. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Çeviri kitap:

- Ferry DR. *ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]*. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Çeviri kitap bölümü:

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M, editors. *Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar*. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

Elektronik kitap:

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology*. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

Elektronik rapor/doküman:

- World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009*. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf
İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Tezler:

- Bayram TY. *Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]*. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. Tablolar: Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, makale içindeki geçiş sırasına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşınmalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.

6. Resimler ve şekiller: Metin içinde kullanım sıralarına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütmeye bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.

7. Etik Kurul Onayı, Çıkar Çatışması, Finansal Destek, Hasta Onamı ve Yazar Katkısı: Bu bölümler yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

8. Teşekkür Bölümü: Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

Kaynakça, Gönderme ve Atıf Kontrolü

Bilimsel araştırmalar daha önce yapılmış olan çalışmaların üzerine geliştirilir. Yapılan çalışmalarda daha önce yapılmış çalışmalara belirli kurallar çerçevesinde gönderme ve atıf yapılarak kaynak gösterilir.

Makale Hazırlama

Bilimsel çalışmalarda bilerek ya da bilmeyerek yapılan hatalar çalışmanın ve yayının güvenilirliğini zedelemektedir.

Forbes Tıp Dergisi yayın etiği kapsamında değerlendirme sonucu kabul edilen çalışmaların gönderme ve atıflarının doğru ve eksiksiz verilmesini zorunluluk olarak görmektedir. Bu kapsamda her çalışma kabul edildikten sonra yayın kurulunun uygun bulduğu bir firma tarafından kaynakça, gönderme ve atıf kontrolünden geçirilir. Gerçekleştirilen kontrolün maddi sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

Kabul edilen çalışmaların kaynakça, gönderme ve atıf kontrolü Türkçe ve İngilizce tam metin için aşağıdaki adımlarda yapılmaktadır:

- Kaynakça Vancouver Kaynak Gösterme Kurallarında yer alan usul ve esaslara uygun olarak düzenlenir.
- Kaynakçada yer alan her bir atıfa ait metin içi göndermelerin usul ve esaslara göre verilip verilmediği kontrol edilir, hatalı olanlar düzeltilir.
- Metin içi göndermelerin atıfları kontrol edilir. Eksik olanlar yazarlardan talep edilir, hatalı olanlar düzeltilir.

Türkçe tam metin için Türkçe, İngilizce metin için İngilizce kaynak gösterme usul ve esasları dikkate alınır.

Mizanpaj ve Dizgi İşlemleri

Forbes Tıp Dergisi makalelerin şekilsel bütünlüğü, okunabilirliği ve standartlar gereği tek tip ve eksiksiz bir sayfa düzeni ile baskı biçimini zorunlu kılar. Bu bağlamda intihal denetimi ve kaynakça düzenlemesi tamamlanan çalışmaların sayfa düzeni ve dizgisi yayın kurulunun uygun bulduğu bir firma tarafından gerçekleştirilir.

DOI Numarasının Verilmesi

Digital Object Identifier (DOI) elektronik ortamda yayınlanan her çalışmanın tanımlanmasına ve erişilmesine olanak sağlayan benzersiz bir erişim numarasıdır. Forbes Tıp Dergisi'nde yayınlanan veya erken görünümdeki her çalışma için DOI numarası verilmesi zorunludur.

Kabul aşamasından sonra intihal denetimi, kaynakça kontrolü ve baskı hali hazırlanan çalışmalara yayın kurulu tarafından DOI numarası verilir.

Erken Baskı

Forbes Tıp Dergisi güncel ve özgün bilginin yayılmasını önemsemektedir. Bu kapsamda değerlendirme aşamasını tamamlayarak kabul edilen ve kabulden sonraki süreçleri tamamlanan çalışmalar elektronik olarak erken baskıda yayınlanır. Erken baskıda yayınlanan çalışmalar yayın kurulunun uygun bulduğu cilt ve sayıda sayfa sayısı verilerek yayınlanır ve erken baskıdan kaldırılır. Erken baskıdaki çalışmalar normal sayıda yayınlanacak son sürüm olmayabilir. Son yayınlanacak halinde çalışmaların üzerinde küçük düzenlemeler yapılabilir.

Dil Düzenlemesi

Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalar tam metin dilinin (Türkçe ve İngilizce) dil bilgisi kurallarına ve bilimsel alanyazınına uygun, sade ve açık bir dil kalitesine sahip olmalıdır. Çalışmalar yabancı kelimelerden arındırılmış temiz ve akıcı bir dille yazılmalıdır. Bu kapsamda çalışmaların değerlendirme için gönderilmeden önce redakte edilmiş olması yayın süreçlerinin daha sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlamaktadır.

- Elsevier Dil Servisi, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

Yazarlar Tarafından Uyulması Gereken Etik İlkeler

Dergimize yazı gönderen yazarlar; aşağıda belirtilen etik ilkelere kesinlikle uymak zorundadırlar.

1. "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda "Helsinki Bildirgesi", "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" ve "İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu"nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder.
2. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur.
3. Yazarlar, makalenin "Metod" bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.
4. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" belgesi dergiye yollanmalıdır.

Makale Hazırlama

5. Çıkar Çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce “Çıkar çatışması” başlığı altında bildirmek zorundadır.

6. Yazarlık Katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, vb) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.

7. Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: (1) Çalışmanın tasarımı, (2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, (3) Raporun yazılması, (4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

Yazarlar için Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar gönderilerinin aşağıdaki listede bulunan tüm maddelere uygunluğunu kontrol etmelidirler, bu rehber uymayan başvurular yazarlara geri gönderilecektir.

- Gönderilen yazı daha önceden yayımlanmamış, ya da başka bir dergiye eşzamanlı değerlendirilmek üzere sunulmamış olmalıdır.
- Gönderi dosyası Microsoft Word dokümanı dosyası biçiminde olmalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Resimlerin kaliteli kopyaları ek dosya olarak gönderilmelidir.
- Orijinal Araştırmalar için “Etik Kurul Onay Belgesi” nin örneği sisteme yüklenmelidir.
- “Telif Hakkı Devir Formu” imzalandıktan sonra sisteme yüklenmelidir.
- Çalışmanın içinde yazar adı, kurum bilgisi, etik kuruluna dair teşekkür yazısı vb olmadığından emin olunuz. Çalışmanızın hakem değerlendirmesinde “blind review” ilkesince tarafsız bir şekilde ele alınabilmesi açısından bu önemlidir.
- Çalışmanızın konu bakımından yeterli ve uygun bulunması durumunda intihal denetimine alınacağını unutmamalı ve çalışmayı hazırlarken intihal kapsamına girecek alıntılar yapmaktan kaçınmalısınız.
- Makaleniz; tez, bildiri özeti, poster vb bir çalışmadan üretilmişse, bunu tarihini belirterek dip not olarak verdiğinizden emin olunuz.
- Çalışmanızın yayımlanması için yayınevi tarafından size gelen son bilgilendirmede çalışmanızı dikkatlice kontrol ettiğinizden emin olmanız gerekmektedir. Çalışma yayımlandıktan sonra üzerinde herhangi bir değişiklik yapmak mümkün olmayacaktır.

Manuscript Preparation

In the Forbes Journal of Medicine, the articles which have not been published elsewhere, which are not evaluated by the referee and evaluated by the Editorial Board and Advisory Board are printed. All rights of published texts and images belong to the magazine. As the journal is indexed in the Turkish Citation Index, we recommend citations from other national journals (www.atifdizini.com).

According to this, your article's keywords of your article must be selected from the term of Sciences of Turkey (Turkey Science Terms: MeSH (Medical Subject Headings) terms, keywords are the directory containing the Turkish equivalent).

Research articles: These articles are for basic or clinical researches in the field of Medicine and Health Sciences. These articles may include randomized controlled trials, observational studies, descriptive studies, diagnostic accuracy studies, systematic reviews, and meta-analyses, non-randomized behavioral and public health intervention trials, experimental animal trials, or any other clinical or experimental study. Such articles should not exceed 3500 words and should be written under ethical rules. Research articles spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 250 words), Introduction, Method, Findings, Discussion, Conclusion, and References.

Review: These are the studies in which the discussions and the opinions of the authors/authors are put forward by using national and international literature on current and need-oriented subjects. Such articles should not exceed 5000 words and should be written following ethical rules. The writing order of the review should be as follows: Turkish and English Abstract (maximum 250 words), Introduction, Titles related to the subject, and References.

Case Report: These are articles on cases that differ in diagnosis, treatment, and care. It should be supported by a sufficient number of photographs. Such articles should not exceed 2000 words and should be written following ethical rules. Case report spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 150 words), Introduction, Case Report, Discussion, and References.

Letter to the Editor: A letter can be written to the editor for comments, contributions, criticisms, or experiences and thoughts on a different topic about previously published articles. Such articles should not exceed 1000 words and should be written following ethical rules. The number of references is limited to 5.

The articles that were submitted in the journal should be written in the Microsoft Word program in A4 paper size, 1.5 cm spacing, 12 point font, and Times New Roman font leaving 2.5 cm space on each page. Page numbers must be specified in the bottom right-hand corner starting from the page where the text starts. The research articles and review should not exceed 30 pages, case reports should not exceed 15 pages.

Articles can be submitted online at <http://www.journalagent.com/forbes>. The author/authors should fill in the "Copyright Transfer Form" and submit it with the original signature.

The article should contain the following sections:

1. Title page: The title of the article (in Turkish and English), names and titles of the authors, their institution and addresses, the name of the author responsible for communication, telephone, e-mail, and correspondence address should be specified. The information that has not been published elsewhere, if it is presented as a paper, should be written on this page if there is any unit supporting the study. This information is entered into the online system. This information is not put in the main text file.

2. Abstract and keywords: Turkish articles should contain an English abstract, and English articles should contain a Turkish abstract. Abbreviations should not be used in the abstract. A maximum of five keywords should be used in Turkish and English (selected following Index Medicus MeSH). This information is entered into the online system. It is not put in the main text file loaded.

3. Main text: Research articles should have an introduction, materials, and methods, results, discussion, and reference sections. Case reports should include an introduction, case/facts, discussion, and reference sections. Tables and captions should come after the references. It should be paid attention that there is no statement indicating the author and institution name in this section. If the article has been presented at a scientific meeting before, the name of the meeting, date, and place should be written separately at the end of this section.

4. References: References should be written in the Vancouver style. The authors are responsible for the accuracy of the references. The following rules should be observed in the source writing. References should be numbered according to the order of use in the text, their numbers should be indicated at the end of the sentence or, if the author's name is mentioned, as superscript right after the name. Example.1, Example.1.2, Example.2-5 The names of the journals should be abbreviated as used in Index Medicus. If the number of authors is 6 or less, all authors are specified. If the number of authors is more than six, after the first three names "et al. (et al.)" should be written.

Manuscript Preparation

EXAMPLES:

Journal:

If the number of authors is 6 or less, all authors are specified.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015; 35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

If the number of authors is more than 6, the first three authors are specified.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

If the article does not have a doi number, an internet address is provided.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cdcd63f0>

Journal Supplement:

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

Books:

- Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

If there is editor information:

- Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Chapter in book:

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Translated book:

- Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Chapter in translated book:

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M, editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

eBook:

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

Electronic report / document:

- World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf

İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Thesis:

- Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. Tables: Tables should come after the references in the main text, should be numbered in Latin numerals according to the order in the article, should be shown in parentheses in the text, and should have a brief title. Table number and title should be above the table, table explanations and abbreviations should be below.

6. Pictures and figures: They should be numbered in Arabic numerals according to their usage order in the text and should be shown in parentheses in the text. Photographs taken with a digital camera must be at least 300 dpi resolution, 1280x960 pixel size, saved in jpg or tiff formats. Each picture and figure should be prepared as a separate document and sent as attachments to the article in accordance with the submission form. Picture and figure captions: Subtitles should come after the sources in the main text, should be written briefly and briefly, and the paint/method used and the original magnification should be stated. Symbols and letters used in figures should be defined.

Manuscript Preparation

7. Ethics Committee Approval, Conflict of Interest, Financial Support, Informed Consent, and Author Contribution: These sections should be placed at the end of the article, before the references.

8. Acknowledgment Section: This section should be placed at the end of the article, before the references.

Reference, Cross-Reference and Citation Control

Scientific research is based on previous works on the scientific field. During the new studies, previous ones are cited and referred to in the context of certain rules. Scientific mistakes made in the studies, whether intentionally or unintentionally, are undermining the reliability of the publication.

Forbes Journal of Medicine considers that the references of the studies which are accepted after the evaluation must be given correctly and completely within the scope of publication ethics. In this context, every work that is accepted is passed from bibliography, cross-reference and citation control by a company which the board finds appropriate. The cost of the control carried out is the responsibility of the author(s).

The bibliography, cross-reference and citation control of accepted studies are conducted in the following steps for full text in Turkish and English:

- The bibliography is organized in accordance with the procedures and principles contained in the Vancouver Code of Conduct.
- It is checked whether the in-text citations of each reference are given according to the procedures and principles, and the ones that are incorrect are corrected.
- References to in-text citations are checked. The missing ones are requested from the writers, and the ones that are incorrect are corrected.

The procedures and principles of referring in Turkish are valid for Turkish full text and in English for English text.

Layout and Composition Operations

Forbes Journal of Medicine requires formality, readability, and uniformity of prints, with a uniform and complete page layout, in accordance with standards. In this context, a company which is approved by the publishing board arranges the page order and string of the studies completed with their plagiarism control and bibliographic regulation.

Dispatch of DOI Number

Digital Object Identifier (DOI) is a unique access number that allows identification and access of any work published in the electronic environment. It is mandatory to give a DOI number for every work published in Forbes Journal of Medicine or in early edition. After the acceptance stage, the DOI number is given by the editorial board to the studies which are accepted after plagiarism and bibliographic control and are prepared for printing.

Early Edition

Forbes Journal of Medicine values spreading of current and original information. In this context, studies that are accepted by completing the evaluation phase and completed after the acceptance process are electronically published in early printing. Early issued publications are published with the volume and number of pages that the editorial board considers appropriate and are removed from the early edition. Studies in early printing may not be the latest version to be published in the normal issue. Minor editing can be made on the work to be published as a final version.

Language Regulation

Work submitted to Forbes Journal of Medicine should have a clear and understandable language quality appropriate to the rules of the language of the full text language (Turkish and English) and the scientific literature. The work should be written in a clean and fluent language that is free from foreign words. In this context, the fact that studies being redacted before submission for evaluation ensures that the publishing processes are maintained in a healthier way.

- Elsevier Language Service, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

Ethical Principles to be Followed by Authors

Authors who submit articles to our journal must strictly abide by the ethical principles stated below.

1. In all studies involving the “human” factor, the Declaration of Helsinki states the principles set out in the “Guide to Good Clinical Practices” and “Guide to Good Laboratory Practices” and T.C. It accepts the principle of compliance with the relevant regulations of the Ministry of Health.

2. In researches related to humans, it is obligatory to obtain permission from the Ethics Committee for Clinical Investigations and submit the relevant documentary journal.

Manuscript Preparation

3. The authors must state that they have received an informed consent document signed by the relevant ethics committee and those involved in the study in the method section of the articles. If a copy of the approval of the Ethics Committee is not sent to the magazine, the article will not be published.

4. Regardless of the identity of the patient in the case presentations, "Informed Consent" documentation should be obtained from the patients or, where appropriate, the legal representative, and the article should be written in writing under the title of the case presentation. The "Informed volunteer" document must be sent to the journal from the patient or legal representative.

5. Conflicts of Interest: Authors should report conflicts of interest (if any) about their articles. If the article includes direct or indirect commercial relation (such as recruitment, direct payments, having stocks, company consultancy, patent licensing adjustments, or service fee) or an institution that provides financial support for the trial, the authors have to state that the article does not have any commercial relationship with the commercial product used, drug, company, etc. and, if the otherwise is present, then they have to state the nature of relationships in the cover letter as well as under the title of "Conflict of interest" before References section of the article.

6. Authoring Contribution: In many written articles, authors' contributions to the research should be presented in an editorial form (within the scope of publication right transfer form), which should be explained and signed, such as idea formation, study design, experimental applications, statistics, writing of the article.

7. Financial support: Financial support for the research, donation, and all other editorials (statistical analysis, English/Turkish assessment) and/or technical assistance must be communicated before the article's resource section. Also, the authors must declare the roles of sponsors in the following areas, (1) design of the employee, (2) data collection, analysis, and interpretation of the results, (3) writing of the report, (4) decision to submit for publication. The articles sent to the journal should be arranged to include the following sections.

Checklist for Authors

In the application process, authors should check the conformity of their submissions to all the materials listed below, those applicants who do not comply with this guideline will be returned to the authors.

- The submitted manuscript shouldn't have been previously published or submitted to another journal simultaneously.
- The uploaded file should be in Microsoft Word document file format. Tables and captions should come after references. High-quality copies of the figures should be sent as attachments.
- For original articles, the copy of the "Ethics Committee Approval Certificate" should be uploaded.
- A signed copy of the "Copyright Transfer Form" should be uploaded.
- Be sure that the article doesn't contain the author's name, institutional information, thanks letter for the ethics committee, etc. This is important for referee evaluation of the article in terms of being objectively handled by the "blind review".
- You should not forget that if your study is found sufficient and appropriate in terms of subject, it will be checked for plagiarism, and you should avoid making citations that will be within the scope of plagiarism as writing the article.
- If your article is produced from a thesis, abstract, poster, etc.: be sure to state it as a foot note with the date.
- For your article to be published, you need to make sure that you carefully check your article in the latest information sent by the publisher. It will not be possible to make any changes to the article after it is published.

İçindekiler / Contents

Editörden / Editorial

M. Yekta ÖNCEL XXIV

Derlemeler / Reviews

Bağıışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı?

Immune System: Is a Trusted Friend, is a Collaborative Enemy?

Gülden DİNİZ, Yüksel YAŞIN, Cansu ÇOBAN, Şevval EVCİMEN, Emine Müge KARAKAYALI 1

Yenidoğan Bebeklerde Minimal-İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları

Less Invasive Surfactant Applications in Newborns

Sadık YURTTUTAN, Mehmet Yekta ÖNCEL, Ramazan ÖZDEMİR 10

Orijinal Araştırmalar / Original Articles

İlk Nöbetle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi ve İzlemi

The Evaluation and Follow-up Patients with First Seizure

Hakan SALMAN, Nihal OLGAC DÜNDAR 18

Conceiving During the COVID-19 Pandemic: Assessing Quality of Life and Perceived Stress Status COVID-19 Pandemi Döneminde Gebe Olmak: Yaşam Kalitesi ve Algıladıkları Stres Durumunun Değerlendirilmesi

Serpil ÇETİN, Gürkan KARADAĞ 24

Evaluation of the Risk and Prevalence of Malnutrition in Patients Hospitalized in Pediatric Neurology Clinic Applies STRONGkids

STRONGkids Uygulayarak Çocuk Nörolojisi Kliniğinde Yatan Hastalarda Malnütrisyon Risk ve Prevalansının
Değerlendirilmesi

Hülya Satı ÖRNEK, Aycan ÜNALP, Çiğdem Ömür ECEVİT 32

Üniversite Öğrencilerinin HIV/AIDS, Gonore ve Genital Herpes Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of University Students' Knowledge, Attitudes and Behaviors About HIV/AIDS, Gonorrhea and
Genital Herpes

Tuba MÜDERRİS, Mısra ALTIÖK, Kardelen HIZLI 39

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Özofagus Atrezili Olguların Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Cases with Esophageal Atresia Followed in the Neonatal Intensive Care Unit: 10-Year Single
Center Experience

Mehmet Fatih DEVECİ, Meral ALAGÖZ, İsmail Kürşad GÖKÇE, Ramazan ÖZDEMİR 46

COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Sağlık Çalışanlarının Algıladıkları Stres Durumunun Belirlenmesi: İzmir Örneği

Determination of the Perceived Stress Status of Healthcare Workers due to the COVID-19 Pandemic: the
Sample of İzmir

Ayşegül ÇELİK, Süleyman MERTOĞLU 51

Kafa Travması Sonrasında Probiyotik Kullanımının İyileşmeye Etkisi

Effect of Probiotics on the Traumatic Brain Injury

Müge KARAKAYALI, Erdoğan KOCAMAZ, Şüheda ALPAY, Tuna ÖNAL, Mustafa ÖZTATLICI, Rabia DURUŞMA, Hasan
Fehmi ÖZEL, Mesut METE, Necip KUTLU, Mehmet İbrahim TUĞLU 59

The Predictive Value of First and Second Trimester Screening Test Biomarkers in Preeclampsia

Preeklampsi Hastalarında Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testi Biyobelirteçlerinin Prediktif Değeri

Zeynep ATAMAN YILDIRIM, Duygu TUĞRUL ERSAK, Burcu TİMUR, Serkan KAHYAOĞLU 68

Gebelikte İlaç Maruziyetinin Prenatal ve Postnatal Sonuçları

Prenatal and Postnatal Consequences of Drug Exposure in Pregnancy

İbrahim ÖMEROĞLU, Ömer DEMİR, Hakan GÖLBAŞI, Elif UÇAR, Barış SEVER, Mehmet ÖZER, Zübeyde EMİRALIOĞLU
ÇAKIR, Suna YILDIRIM KARACA, Ceren GÖLBAŞI, Atalay EKİN 75

İçindekiler / Contents

Olgu Sunumları / Case Reports

Listeria monocytogenes'in Etken Olduğu Bir Menenjit Olgusu

A Case of Meningitis Caused by *Listeria monocytogenes*

Enes ARDIÇ, Emre YILDIZ, Muhammed Enes KARDAN, Mustafa DOĞAN, İlknur ERDEM.....**83**

Munchausen by Proxy Syndrome: Case Report

Munchausen by Proxy Sendromu: Olgu Sunumu

Gülşen YALÇIN, Bahattin SAYINBATUR, Eyaz KARAY**87**

Anti-E Subgrup Uygunsuzluğu ve Herediter Sferositoza Bağlı Ciddi Hiperbilirubinemi: Yenidoğan Olgu Sunumu

Anti-E Minor Blood Group Incompatibility and Hereditary Spherocytosis Associated Severe Hyperbilirubinemia: Neonatal Case Report

Sema TANRIVERDİ, Sinem ATİK**91**

Nadir Bir Senkop Nedeni: Frontal Lop Apsesi

A Rare Cause of Syncope: Frontal Lobe Abscess

Gülşen YALÇIN, Emel BERKSOY, Şule DEMİR, Gamze GÖKALP, Murat ANIL.....**95**

Değerli Okuyucularımız,

Forbes Tıp Dergisi (*Forbes Journal of Medicine*) olarak başarılarla tamamladığımız iki yayın yılının ardından ilk günkü heyecan ve sevinçle dergimizin yedinci, 2022 yılının ilk sayısını sizlere sunmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Geride bıraktığımız ikinci yayın yılında, dergimizde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanlarında 3 derleme, 16 orijinal araştırma, 12 olgu sunumu, 1 editör notu ve 1 düzeltme (Erratum) yazısı olmak üzere toplam 33 makale yayımlandı.

Forbes Tıp Dergisi Yayın Kurulu'nun ilk sayıdan itibaren titizlikle yürütmekte olduğu yayın değerlendirme ve basım süreçleri sonucunda dergimiz TÜBİTAK Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezi (ULAKBİM) TR Dizin dergi listesinde (2021 yılı itibarıyla geçerli olmak üzere) yerini almıştır. Akademik yayıncılıkta çok önemli bir yeri olan bu gelişmenin haklı gururunu yaşıyoruz. Ayrıca ikinci yayın yılımızda uluslararası akademik indekslerden Index Copernicus, EBSCO ve J-Gate indekslerinde de taranmaya başladığımızı da belirtmek isteriz. Böylece Forbes Tıp Dergisi Editör Kurulu olarak geçen yıl koymuş olduğumuz hedefi yerine getirerek ÜAK (Üniversitelerarası Kurul) Doçentlik başvurularında yer alan Uluslararası alan indeksleri tarafından taranan (a bendinde belirtilen SCI, SCI-Expanded dışındaki indekslerde yer alan) dergi ve "Ulusal Hakemli Dergi" tanımında yer alan ULAKBİM TR Dizin dergi listelerinde yerimizi almış bulunmaktayız.

Dergimizi daha da ileriye götürmenin gayreti içerisinde olduğumuzu ve başta ESCI olmak üzere diğer prestijli uluslararası indekslerde taranmak için çalışmalarımızın devam ettiğini bilmenizi isteriz. Bu doğrultuda Forbes Tıp Dergisi Yayın Kurulu olarak dergimizin bu yılki sayıları için "Sağlıklı Yarınlar İçin Bilimin İzindeyiz" mottosuyla yolumuza devam ediyoruz.

Çalışmalarını dergimize gönderen yazarlara, değerlendirmeleri yapan editör ve danışma kurulu üyelerine çok teşekkür ediyoruz.

Sevgi ve Saygılarımızla

Doç. Dr. M. Yekta ÖNCEL
Forbes Tıp Dergisi Baş Editörü

Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? Immune System: Is a Trusted Friend, is a Collaborative Enemy?

© Gülден DİNİZ^{1,2}, © Yüksel YAŞIN², © Cansu ÇOBAN², © Şevval EVCİMEN², © Müge KARAKAYALI²

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
²İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf: Diniz G, Yaşin Y, Çoban C, Evcimen Ş, Karakayalı M. Immune System: Is a Trusted Friend, is a Collaborative Enemy?
Forbes J Med 2022;3(1):1-9

ÖZ

Bağışıklık sistemi, kendi kalıtsal yapısına yabancı maddeleri ayırt edebilecek gelişme düzeyi ve yeteneğindeki canlıların, bu maddelere karşı gösterdikleri tepkimeleri oluşturan savunma sistemidir. İmmün yanıt olarak adlandırılan bu tepkimeler temelde makro organizmayı, olası zararlı etkenlerden koruma amaçlıdır. Deri ve mukozalar benzeri fiziksel bariyerler bile, immün sistem kapsamında ele alınmakla birlikte, rol oynayan hücrelerin hemen tümü hematopoetik sistemin elemanlarıdır. İmmün sistem hücreleri ve fonksiyonları manipüle edilebilir ve insanoğlunun hastalıklara karşı kazandığı en büyük zafer olan aşılarda manipülasyonun örneğidir. İmmün sistem işleyiş ve tepkimelerinde son derece hassas bir ayar vardır. Bu ayardaki artı veya eksi yöndeki sapmalar çok çeşitli ciddi, hayati tehlike yaratan durumlara yol açabilir. Özellikle Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi boyunca yaşanan kayıpların çoğu kez virüsün direkt etkisinden çok, immün sistemin abartılı reaksiyonu sonucu gelişmesi immün sistemin işlevlerinin çok şaşırtıcı olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede; immün sistemin özellikleri, fonksiyonları, aşılarda yapım teknikleri, COVID-19 pandemisi ve immün sistem fonksiyonları güncel literatür eşliğinde irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmmün sistem, aşılarda, COVID-19, immün yanıt

ABSTRACT

The immune system is the defense system that creates the reactions of living things, which are at the level of development and ability to distinguish foreign substances in their hereditary structure, against these substances. These reactions, which are called immune responses, are basically aimed at protecting the macro organism from possible harmful factors. Even physical barriers such as skin and mucous membranes are considered within the scope of the immune system, but almost all of the cells that play a role are members of the hematopoietic system. Immune system cells and their functions can be manipulated, and vaccines, humanity's greatest victory against diseases, are an example of this manipulation. There is an extremely sensitive setting in the functioning and reactions of the immune system. Deviations from this setting to plus or minus can result in a wide variety of serious, life-threatening conditions. In particular, the fact that the losses experienced during the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic are often the result of an exaggerated reaction of the immune system rather than the direct effect of the virus shows that the functions of the immune system can be very surprising. In this review; The characteristics and functions of the immune system, the production techniques of vaccines and the COVID-19 pandemic and immune system functions are discussed in the light of current literature.

Keywords: Immune system, vaccines, COVID-19, immune response

Geliş/Received: 19.08.2021

Kabul/Accepted: 27.09.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Gülден DİNİZ,

İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca
Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir,
Türkiye

Tel.: +90 542 243 13 09

✉ gulden.diniz@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1512-7584



GİRİŞ

İmmün yanıt, eski Yunancada askerlikten ve vergiden muaf tutulan kişiler için kullanılan immünis sözcüğünden türetilmiştir. Kendi kalıtsal yapısına yabancı maddeleri (antijen) ayırt edebilecek gelişme düzeyi ve yeteneğindeki canlıların, bu maddelere karşı gösterdikleri tepkimelere immün (bağışık) yanıt adı verilir.¹ Bu yanıt temelde makro organizmayı, olası zararlı etkenlerden koruma amaçlıdır. O nedenle, deri ve mukozalar benzeri fiziksel bariyerler, kan ve dokulardaki fagositik hücreler ile yine dolaşımdaki çeşitli kimyasal moleküller immün yanıt kavramı içinde ele alınır. İmmün yanıtta rol oynayan hücrelerin hemen tümü hemopoetik sistemin elemanlarıdır. İlk kez kuşlarda memelilerdekine yakın gelişmişlikte immün sistem saptanmış ve kuşların timusunda gelişip olgunlaşan lenfositlere T lenfosit, bursa fabrikusunda gelişenlere B lenfosit adı verilmiştir. Memelilerde bursa fabrikus yoktur ve B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırlar. Ancak hem bu ad yaygınlaştığı için hem de "bone marrow" sözcüklerinin ilk harfi de B olduğundan bu adlandırma sürdürülmüştür.²

İmmün sistem; yabancı olanın tanınması, aktif moleküllerin yapımı ya da aktivasyonu, hücrelerin yabancı ajanın girdiği bölgede toplanması ve ajanın yok edilmesi benzeri özellikleriyle sinir sistemine benzer. Günümüzde genetik incelemelerin yaygınlaşmasıyla hematopoetik sistem hücrelerinin ilginç bir özelliği daha belirlenmiştir. Tüm diğer sistem hücrelerinin yaşam boyu genetik özellikleri neredeyse sabittir. Sadece çevresel etkenlerle mutasyon denen bazı değişiklikler oluşabilir. Oysa immün sistemin başrol oyuncularını olan lenfositlerin gen ekspresyonları, hücrenin oluşum ve gelişim evrelerinde sürekli olarak değişir ve genetik bütünlüklerini tehlikeye atacak ciddiyette yeniden düzenlenmeler (re-aranjman=rearrangement) geçirirler.^{1,2}

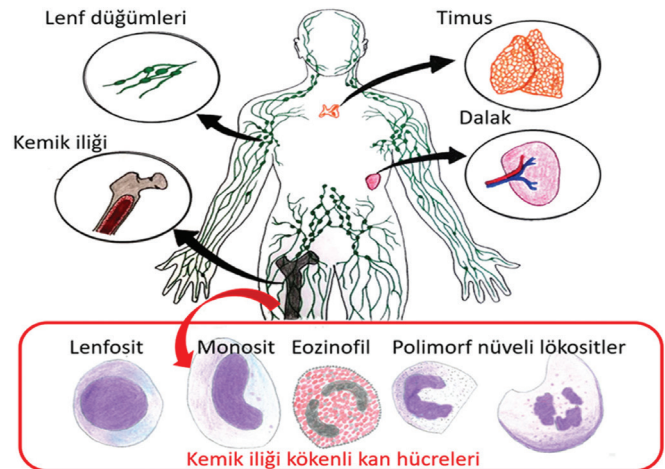
İmmün sistemin temel özelliklerinden biri de otokontrol ya da otoregülasyondur.³ Yetersiz bir immün yanıt immün yetmezliğe yol açarak makro organizmanın enfeksiyon etkenleri, toksinler veya malign dönüşüme uğramış kanser hücreleriyle savaşmasını engeller. Bununla birlikte uygun olmayan abartılı immün yanıt, alerjik reaksiyonlardan otoimmün hastalıklara kadar pek çok istenmeyen duruma yol açabilir. Otoregülasyon sürecinde antijen, antikor, sitokin denen kimyasal mediatörler, başta lenfositler olmak üzere kan hücreleri ve nöroendokrin sistem dahil pek çok hücre ve organın rolü vardır.^{3,4} Otoregülasyonun en önemli komponentlerinden biri de toleranstır. Maternal-föetal dokuların birbirlerine karşı davranışlarında tolerans çok önemli bir rol oynar. Tolerans, immün yanıtın istemli olarak inhibe edilmesidir.^{3,5} Hastalıklarla, hastalık etkeniyle karşılaşmadan çok önce savunma stratejisi geliştirme olarak da tanımlanabilecek aşılama, yine

immün sistem fonksiyonların aracılığıyla insanoğlunun mikroorganizmalarla savaşta kazandığı en önemli cephelerden biridir. Bu derlemede, immün sistemin temel özelliklerinin; güncel literatür ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

Doğal ve Kazanılmış Bağışıklık

Omurgalılarda bağışıklık doğal ve kazanılmış olmak üzere ikiye ayrılır. İlki doğuştan gelen bağışıklık, bir enfeksiyon etkenine ya da genel olarak vücuda yabancı molekül daha önce hiç karşılaşmamış olsa bile hemen tanır, dakikalar veya saatler içinde ilk tepkiyi verir. Tüm bu işlevler etkene özgü değildir, hafızası da yoktur. Yani o düşmanla daha önce karşılaşmış da olsa doğal bağışıklığın tepkimeleri değişmez. Doğal bağışıklığın hücresel bileşenleri doğal öldürücü (natural killer/NK) hücreler ile makrofajlar, monositler ve nötrofiller gibi fagositoz yeteneği olan hücrelerdir. Kazanılmış (edinsel) bağışıklığın temel hücresel bileşeni olan T ve B lenfositler ise özellikle bir patojeni tanır, çoğalır ve bu patojene karşı aktive olur. Bu hücreler aynı zamanda o spesifik enfeksiyon etkeninin immünolojik hafızasını oluştururlar. Kazanılmış bağışıklık sistemi yanıtının özgüllüğü, lenfosit düzeyinde immünoglobulin genlerinin veya T hücre reseptör genlerinin rekombinasyonu yoluyla olur. Bu oluşan hafıza daha önce karşılaşılacak bir antijene karşı daha hızlı ve nicel olarak daha iyi bir immün yanıtla sonuçlanır.¹⁻⁵

İmmün yanıtta görevli hücrelerin üretildiği ya da modifiye edildiği organlar; santral (primer) veya periferik (sekonder) olarak sınıflanır (Şekil 1). Memelilerde kemik iliği ve timüs primer lenfoid organlardır. Dalak, lenf düğümleri ve mukozayla ilişkili lenfoid dokular (mucosa-associated lymphoid tissue) ise periferik lenfoid organlardır.¹ Kemik iliği kökenli hücrelerin hemen hepsi bağışık yanıtta işlev görür. Makrofajlar, kan monositlerinden dokulara dağılmış



Şekil 1. İmmün sistemde rol alan organ ve hücreler

fagositik hücrelerdir.³ Tüm dokularda bulunup, organa özgü adlandırılırlar.¹ Fagositik makrofajlar ve antijen sunucu hücreler (ASH) olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Makrofajlar, gereksiz ve hatta zararlı birtakım maddeleri fagositoz işlevleri ile ortadan kaldırdıklarından vücudun doğal savunmasında önemli rol oynarlar. Aynı zamanda ASH olarak işlev gördüklerinden spesifik bağışık yanıtın başlaması için de önemlidirler.¹⁻³ Lenfositler, iri çekirdekli, dar sitoplazmalı hücreler olup, B ve T lenfosit olmak üzere temelde 2 tiptedirler. Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation/CD) olarak adlandırılan yüzey proteinleri aracılığıyla birbirinden ayrılırlar. T hücreleri de kendi içinde; CD4 pozitif T yardımcı (helper) hücreler (Th) ve CD8 pozitif T sitotoksik (cytotoxic/Tc-Ts) hücreler olarak 2 temel gruba ayrılır. B lenfositler antikor üretebilen tek hücre grubudur ve B lenfosit aşamasında yüzeylerinde reseptör görevi gören antikorlar içerir, ancak antikorları salgılayamazlar.^{1,2} Her bir B hücresi salt tek tip antijene bağlanabilen yüzey immünglobülin (Ig) reseptörleri taşır. Yüzey Ig reseptörleri tarafından tanınan antijen ile karşılaşılıp, Th hücreden yardım alan B lenfositler, antikor salgılayan plazma hücrelerine veya B hafıza hücrelerine dönüşebilmek için bazı değişikliklere uğrarlar. Plazma hücresine dönüşen aktive B hücresi dakikalar içinde yüzbinlerce antikor molekülü üretebilir. Antikorlar dolaşıma karışarak vücudun her alanında kendilerine özgü antijenleri bağlayabilirler. Uzun ömürlü bellek B hücreleri ise, aynı antijenle bir sonraki karşılaşmaya hazır bir şekilde periferik dokulara yerleşirler.⁴

NK hücreler, T ve B lenfositlerden farklı olarak enfekte hücreleri ya da vücuda zararlı hale gelmiş hücreleri doğrudan öldürebilme özelliğine sahip lenfositlerdir. NK hücreleri, önceden tanıyıp, duyarlılaşmadan da hedeflediği hücreleri doğrudan tahrip edebilir. NK hücreleri; enfekte hücreleri, onarılamayan hasarlı hücreleri ve tümörlü hücreleri yok eder. Genellikle NK hücrelerinin hedeflediği hücreler; mantar, parazit, bakteri ve virüs benzeri mikroorganizmalarla enfekte hücreler, tümör hücreleri ya da doku nakli hücreleridir. Bu nedenle doğal immünitede çok önemlidirler.¹ NK hücreler, interferon-gama (IFN- γ) salgılayan lenfosit sınıfından hücrelerdir. Etkin NK hücreleri IFN- γ sitokini üretir ve salgırlar. IFN- γ , makrofajları etkin kılarak fagosite ettikleri mikroorganizmaları daha etkin bir biçimde yıkıma uğrattırır. NK hücrelerini etkin kılan sitokinler interlökin-15 (IL-15) NK hücrelerinin gelişiminde, tip 1 IFN (T1IFN) ve IL-12 NK hücrelerinin öldürme işlevlerinin güçlendirilmesinde etkilidir.² Bu hücrelere NK hücreler denmesinin nedeni, T sitotoksik hücrelerin aksine, aktive olmaları için antijeni tanımaya ve ASH aracılığına gereksinim duymamalarıdır. Nötrofiller, 10-14 mikron çapında, nükleusları çok parçalı, silik granüllü geniş lizozomları olan, aktif fagositlerdir.¹⁻³ Güçlü fagositoz

özellikleriyle vücut savunmasında rol alarak; yabancı maddeleri, mikroorganizmaları ve doku yıkım artıklarını temizlerler.¹⁻³ Nötrofiller ve monositler, enfeksiyon bölgesindeki mikroorganizmaları tanı ve fagosite ederek hücre içi yıkımı gerçekleştirirler. Doğal immünitede rol alırlar ve erken yanıt verirler, sitokinler tarafından nötrofil üretimi artırılır. Beyaz kan hücrelerinin en çok miktarda görülen tipidir. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı akut enflamatuvar yanıtlara aracılık eden hücre grubudur.^{1,2} Bakteri ve hücre fragmanlarını sindirirler. Fagositoz yapıp, antijen-antikor kompleksini sindirir ve histaminaz salarak enflamasyonu inhibe ederler.³

Mikroorganizmaları Tanıyan Reseptörler

Doğal bağışıklığın en önemli komponentlerinden biri de vücuda yabancı olanın tanınmasıdır. Bu tanıma bazı reseptörler aracılığıyla yapılır. Patern (kalıp/desen/motif) tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors-PRR) denen bu reseptörler, mikrobiyolojik patojenler veya hücre sel strese bağlı oluşan molekülleri tanımak için immün sistem tarafından üretilirler. Bu reseptörlerin tanıdığı yapılar ise; mikroorganizmanın komponentleri olup patojenle ilişkili moleküler paternler (pathogen-associated molecular patterns/PAMPs) veya hasar görmüş hücreden salındığı için hasarla ilişkili moleküler paternler (damage-associated molecular patterns/DAMPs) olarak adlandırılırlar. PRR'lerin en önemli özelliği, daha önce hiç karşılaşmamış olsa da belli yapıları ayırt edebilmesidir. Bu reseptörler tarafından tanınan mikroorganizma komponentlerinin de en önemli özelliği, o mikroorganizmanın sağkalımı için can alıcı önemde olmalarıdır. O nedendir ki, bu komponentlerde reseptörlerin tanımasını engelleyecek mutasyon mikroorganizmanın da yok olmasıyla sonuçlanmaktadır.⁶

En iyi bilinen tanıma reseptörleri olan Toll benzeri reseptörler (TLR), makrofaj, dendritik hücre, B lenfosit gibi bağışıklık sistemi hücreleri yanı sıra fibroblast ve epitel hücrelerinde de bulunurlar. Membranöz yerleşmiş, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde görev alan motif tanıma reseptörleridir. TLR'ler sadece hücre yüzeyinde değil; endozom, lizozom, endolizozom gibi hücre içi organellerde de bulunurlar. Memelilerde ondan fazla tip TLR tanımlanmıştır.^{7,8}

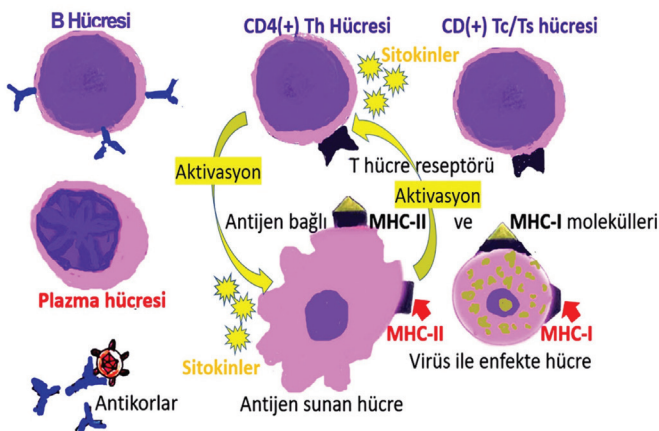
Eğer patojenler makrofajlardaki endozom/lizozom sisteminden kaçarak ya da hücreyi penetre ederek sitoplazmaya ulaşabilmiş ise, sitoplazmada bulunan sitoplazmik patojen avcıları nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like reseptör adı verilen reseptörler tarafından tanınırlar.⁹ Sitozolik NOD benzeri reseptörler (NLR), maligniteler ve enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu doğuştan gelen immün örüntü tanıma molekülleri, kimyasal mediatörlerin salınması ve

anti-mikrobiyal genlerin indüksiyonu yoluyla enflamatuvar mekanizmaları kontrol etmek için gereklidir. Son yıllarda, bazı NLR'lerin, enflamasyonda görevli kompleksler oluştururken, diğerlerinin kaspazdan bağımsız nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyalini düzenlediği anlaşılmıştır. Benzer şekilde TLR'lerin kendilerine özgü PAMP'larla etkileşimleri NF- κ B sinyallerini, MAPK yolunu aktive ederek pro-enflamatuvar sitokinlerin yapımını ve çeşitli yardımcı baskılayıcı özellikteki molekülleri aktive ederler. TLR aktivasyon sinyalini izleyerek diğer hücrelerce salınan moleküller, TLR'leri doğal ve edinsel immün sistemin önemli bir ögesi yapmaktadır. NLR'ler ise sitoplazmadaki patojen avcıları olarak karsinogenezde kritik önemi olan hücre ölümü ve otofaji üzerinde etkilidir. Son zamanlarda, artan kanıtlar, anormal NLR işlevlerinin neden olduğu kronik enflamasyonun, genetik mutasyonlara ve tümör büyümesine neden olabileceğini göstermiştir.⁷⁻⁹

Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) helikaz reseptörleri ise enfekte hücrelerin sitoplazmasında bulunan, virüslerin nükleik asitlerini tanıyan reseptörlerdir. RIG-I, IFN yanıtından sorumlu bir sitozolik PRR'dir. RIG-I, bir virüsle enfekte olmuş hücreleri tanımak için doğal bağışıklıkta önemli bir moleküldür. Bu virüsler arasında Batı Nil virüsü, Japon ensefalit virüsü, influenza A, Sendai virüsü, flavivirüs ve koronavirüsler sayılabilir. RIG-I yapısal olarak bir viral enfeksiyon etkeninin RNA'sını veya kodlamayan RNA moleküllerini tanır. IFN'ler ise; virüsün yakındaki hücrelere yayılmasını sınırlamak yanı sıra doğal ve adaptif bağışıklık sistemini harekete geçirmeye yardımcı olur.¹⁰

Hücrel ve Humoral İmmünite

Kazanılmış immün yanıt; vücuda yabancı yapının, ASH yoluyla antijene özgü B ve T lenfositlerin yüzeyindeki özgü reseptörlere bağlanması ve ardından B veya T hücrelerinin aktive olması şeklinde tanımlanabilir (Şekil 2). Hücrel ve humoral alt tipleri vardır.^{1-5,11}



Şekil 2. Humoral ve hücrel immünitede görevli hücreler

Hücrel bağışıklığın ilk aşamasında yardımcı Th lenfositlerinin aktive olmaları gerekir; ASH işleyerek küçük peptidlere dönüştürdüğü, sonra da major histokompatibilite kompleksi (MHC) II oluşuna yerleştirdiği işlenmiş antijenin uyarısını alan Th hücreleri, farklı sitokin paketleri üretme özelliğindeki Th1 ya da Th2 alt tiplerine farklılaşırlar. Farklılaşma Th2 yönüne doğru gelişirse IL-4 ve IL-10 gibi sitokinlerin sentezi gerçekleşir ve bu sitokinler ağırlıklı olarak humoral yanıtın ortaya çıkmasını destekler. Farklılaşmanın Th1 yönüne doğru gerçekleşmesi durumunda ise bu kez başlıca IFN- γ sentezlenir ve hücrel yanıt aktive olur. Bu durumda enfekte hücreleri hedef alacak Ts lenfositlerinin aktivasyonu ve efektör özellik kazanmaları söz konusu olur.¹¹⁻¹⁵

Hücrel immünitede, baş rolde T lenfositler ve makrofajlar vardır. En temel fagosite edici hücre olan makrofaj, başta IFN- γ olmak üzere T lenfosit kaynaklı sitokinlerle karşılaşınca aktive olur. Antijen-MHC kompleksinin T hücre reseptörü (TCR) ile tanınmasından ve IL-1 ile hazırlanmasından sonra, Th lenfositler aktifleşir. Th hücreleri aktivasyon sonrası IL-2 ve IL-2 reseptörü sentezler. Bunlar, Th hücresi klonlarının çoğalmasını yönetir ki, bu durum immün yanıtın güçlenmesini sağlar. Th lenfositlerin daha ileri farklılaşması daha fazla sitokin üretimine neden olarak Th hücreleri ve makrofajların aktivitesini güçlendirir.¹⁵ Bağışıklık sistemi içinde, Ts ve Th1 hücreleri, tipik olarak üretilen sitokin IFN- γ ile birlikte, başlıca antitümör immün efektör hücreleri olarak işlev görürler.¹¹⁻¹⁷

Humoral immünite; antikorlar aracılığı ile oluşturulan hücre dışı mikroorganizmaların ve mikrobiyal toksinlerin yok edilmesini sağlayan edinsel immün yanıtın bir koludur. B lenfositler humoral immünitenin temel hücre grubudur. Humoral immün yanıtın ana aktörleri antikorlardır ve sistemik dolaşım yoluyla her yere ulaşabilirler. B lenfositlerin en önemli fonksiyonları kazanılmış immün sistemde rol alan immünoglobülini sentez etmeleri ve aktive olup plazma hücresine farklılaşarak antikor salgılamalarıdır. Ig veya antikorlar B lenfositler tarafından sentez edilen ve humoral bağışıklıkta rol alan, belirli antijen veya haptentlerin determinant gruplarına karşı oluşmuş, protein yapısında maddelerdir.¹⁻⁵ İmmünoglobülin (Ig) molekülleri, disülfid bağları ile bağlanan 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. Ig sınıfını belirleyen, α , γ , δ , ϵ ve μ harfleriyle simgelenen 5 farklı tipte ağır zincir bulunmaktadır. Ağır zincir tiplerine göre IgA, IgG, IgD, IgE ve IgM olarak adlandırılan farklı Ig tiplerinin farklı işlevleri vardır. Antijen bağlama özgülüğü Ig molekülünün antijen bağlama bölgeleri (Fab) tarafından belirlenirken, hücreye bağlanma görevi Fc kısmınıdır. Antikorlar bir yanda antijenleri nötralize ederken, opsonin gibi davranarak fagositozu artırır. Kompleman aktivasyonu ve antikor bağımlı hücrel sitotoksistide de rol oynarlar. Pek çok enfeksiyon hastalığında iyileşme,

antikor konsantrasyonunun pik yaptığı primer yanıt esnasında ortaya çıkar. İkincil veya bellek yanıtı antijen ile sonraki karşılaşmalarda ortaya çıkar. Sekonder yanıt esnasında, antikordaki artış daha kısa zamanda oluşur ve hafıza hücrelerinin varlığı nedeniyle hızla yüksek düzeye ulaşır.¹⁻⁵

Kimyasal Mediatörler ve COVID-19 Arasındaki İlişki

Lenfokin, sitokin, IFN veya kemokin benzeri isimler verilen tüm maddeler aslında ortak kimyasal mediatör havuzuna aittirler. Temel olarak CD4 pozitif yardımcı T-lenfosit ve aktive makrofajlar tarafından üretilirler. Kimyasal mediatörler doğal immüniteden sorumludur. İmmün yanıt düzenlenmesinde anahtar rol oynar, immün kompleksler, bakteriyel ürünler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli enflamatuvar olaylar sitokin sekresyonunu uyarabilir. Enflamasyonda önemli rol oynayan başlıca mediatörler; IL ve tümör nekroz faktörüdür (TNF). IL-1 ve TNF- α proenflamatuvar sitokinlerdir ve akut faz proteinlerin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybına neden olurlar. Lenfokin ve monokin, lökosit ve monosit kökenli olup lenfosit hareketini sağladığını gösterir. IL'ler; lökosit arası iletişimi sağlar. IFN, virüslere karşı bağışıklık sağlayan, koloni stimülant faktörler (CSF) hematopoezi uyarıcı sitokinlerdir.³ Sitokinler, bağışıklık yanıtının her aşamasında üretilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Tüm bağışıklık sistemi hücrelerinin hareketini, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu düzenleyerek konağın yabancı ajanlara karşı reaksiyonlarını ayarlarlar. Sitokinler, bir tepkime zinciri içinde oluşur ve immün yanıtın uygun kontrolünü sağlarlar. Aşırı sitokin üretiminin septik şok, gıda zehirlenmesi ve bazı kanserlerde olduğu gibi şiddetli yan etkileri olabilir. Sitokinler yanıtlarını hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlerine bağlanarak oluştururlar. Bazı sitokinler hücreleri olay yerine çekip onları aktive ederek ateş ve akut-faz yanıtı oluşturur. Bazıları ise kemik iliği hücrelerinin oluşumuna yönelik olgunlaşma faktörleri olarak işlev görürler. Rekombinant sitokinlerin mevcudiyeti, immün yanıtın stimülasyonu veya inhibisyonunun istendiği bazı klinik tedaviler için olanak sağlar.⁴ TNF, T hücreleri için bir ko-stimülantör olarak işlev görür. Bu sitokin özellikle IL-1, IL-6 ve IL-8 için güçlü bir uyarandır.¹⁻⁵ Büyüme faktörleri, aktive makrofajlardan salınır ve etkilerini hücre membranındaki reseptörlere bağlanarak gösterirler. IL-1'in başlıca fonksiyonu yangısal yanıtı aracılıktır. IL-1, aynı zamanda CD4+ Th lenfositlerin etkinleştirilmesinde, B hücrelerinin gelişme ve farklılaşmasında öncü sinyal olarak işlev görür. IL-1'in başlıca kaynağı makrofajlardır. IL-2, aktive edilmiş T hücrelerinde bulunan özgül hücre zarı reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerle etkileşir. T lenfosit çoğalmasının sürdürülmesi IL-2 ve IL-2 reseptörlerinin varlığına bağlıdır. Eğer IL-2 veya reseptörü yoksa hücre proliferasyonu durur ve hücre yaşamını sürdüremez. Bu sitokin antijen varlığında immün yanıtı en

üst seviyeye yükseltir. Organ transplantasyonu sonrası doku reddini önlemek için kullanılan sikloporin ve takrolimus gibi ilaçların asıl etkisi IL-2 sentezini inhibe etmektedir.^{1-5,11}

IFN'lar hücreleri, virüsler, riketsiyalar gibi hücre içi parazit enfeksiyonlarından koruyan bir sitokin grubudur. Bakteriyel toksinler, kompleks polisakkaritler ve diğer bazı kimyasal maddeler IFN üretimini indükleyebilir. Lökositler tarafından üretilen IFN- α ; fibroblastlar tarafından üretilen IFN- β ile T ve NK hücreleri tarafından üretilen IFN- γ olmak üzere 3 tür IFN vardır: İmmün reaksiyon esnasında üretilen temel IFN olan IFN- γ ; makrofaj aktivasyonu, sitotoksik lenfosit üretimi ve NK hücrelerinin aktivasyonunun artırılması gibi görevleri yerine getirirler.^{1-5,11}

Hematopoetik koloni uyarıcı faktörler, çok sayıda matür kemik iliği hücresi üretimi için, kemik iliğinde pluripotent kök hücreleri ve prekürsör hücreleri uyarıcı sitokinlerdir. Bunlar etkiledikleri hedef hücre tipine göre adlandırılırlar. Granülosit- monosit-CSF monositler, nötrofiller ve dentritik hücreleri uyarıcı çoğaltır; G-CSF özellikle nötrofil üretimini, M-CSF ise spesifik olarak mononükleer fagositik hücre progenitörlerini etkiler. IL-1, IL-2; IL3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 ve IL-11 gibi başka birçok sitokin de hematopoezi uyarabilir.^{4,11}

Yapılan çalışmalarda Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sırasında hastalardaki klinik bulgular; erken enfeksiyon fazı, akciğer fazı ve aşırı enflamasyon fazı olarak üç aşamada tanımlanmaktadır. Erken enfeksiyon fazında lenfositler uyarılır. IL-1 β , IL-6, IL-18 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu ve salınımı artar. Doğal immün sistem hücrelerini etkisi altına alan pro-enflamatuvar sitokin fırtınası, koagülopati ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile sonuçlanır. Pro-enflamatuvar sitokinler olarak bilinen IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α ve dönüştürücü büyüme faktörü- β ile kemokin olarak sınıflanan CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 ve CXCL10'un immün sistem hücreleri tarafından aşırı salınımı sistemik enflamatuvar yanıtın hızlanmasına yol açar. Sitokin fırtınası sonucu immün sistem hücreleri doku ve organlara zarar verecek bir saldırı başlatır. Tüm bu süreç ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olur. Ağır seyirli hastaların serum değerleri hastalığı hafif/orta şiddette geçirenlerle karşılaştırıldığında IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α seviyelerinin daha yüksek, IFN- γ 'nın ise daha düşük seviyede salındığı saptanmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun ARDS'ye dönüştüğü hastalardaki ölümler IL-1 ve IL-6'nın aşırı salınımıyla ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁻²¹

İmmün Sistem ve Aşılama

Aşılama, bağışıklık sisteminin bir hastalıktan korunma geliştirmesine yardımcı olmak için etkenin antijenik yapısına benzer bir maddenin uygulanarak, bağışıklık sistemini yapay

olarak etkinleştirilmesidir. Aktivasyon, bağışıklık sistemini bir immünojenle hazırlayarak gerçekleşir. Aşılar, zayıflamış, canlı veya öldürülmüş durumda bir mikroorganizma veya organizmadan proteinler, nükleik asitler veya toksinler içerir. Vücudun bağışıklığını uyararak, bulaşıcı hastalıkların önlenmesine yardımcı olurlar. Bir popülasyonun yeterince büyük bir yüzdesi aşılandığında, sürü bağışıklığı ortaya çıkar. Sürü bağışıklığı denen durum, bağışıklığı baskılanmış ve aşı olamayanları bile koruyabilir. Aşıya bağlı yaygın bağışıklık, çiçek hastalığının dünya çapında eradikasyonundan, çocuk felci ve tetanoz gibi hastalıkların pek çok ülkede ortadan kaldırılmasına kadar pek çok başarıdan büyük ölçüde sorumludur. İlk aşı inekleri etkileyen bir virüsten (Latince: vacca 'inek') elde edildiğinden, aşılama vaksinasyon olarak adlandırılmıştır.²²⁻²⁴

Çoğu aşı, gelecekteki korumayı artırmaya yardımcı olmak için bir hasta bir hastalığa yakalanmadan önce uygulanır. Ancak kuduz aşısı gibi bazı aşılar, hasta etkeni aldıktan sonra da uygulanabilir. Aşı uygulaması oral, enjeksiyon (kas içi, deri içi, deri altı), ponksiyon, transdermal veya intranazal olabilir. Çoğu aşı, bağırsaklardan güvenilir bir şekilde emilmediği için enjeksiyon yoluyla verilir. Canlı zayıflatılmış çocuk felci, rotavirüs, bazı tifo ve bazı kolera aşıları, bağırsakta bağışıklık oluşturmak için ağızdan verilir. Aşılama kalıcı bir etki sağlarken, genellikle gelişmesi birkaç hafta sürer.²²⁻²⁴ Aşı başarısızlığı, bireyin aşı olmasına rağmen bir hastalığa yakalanmasıdır. Çoğu aşı başarısızlığı, bağışıklık tepkisindeki bireysel varyasyonlardan kaynaklanmaktadır.²⁴ Aşıya bağlı, ağrı, hafif ateş gibi yan etkiler nispeten yaygın olsa da, anafilaksi benzeri ciddi yan etkiler çok nadirdir ve her 100.000 aşıdan birinde görülür.²⁵ Bazı aşıların, toplu aşılama programlarında kullanıldıktan sonra bildirilen nörolojik semptomlara yol açtığı, otizm insidansını artırdığı benzeri iddialar ortaya atılmıştır. Bugüne kadar, tüm doğrulanmış ve kesin çalışmalar, aşılar ve otizm arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir.²⁶ Benzer şekilde bazı aşılarda adjuvan olarak kullanılan alüminyum ve kontaminasyona karşı koruyucu olarak kullanılan cıva içeren organik bir bileşik timerosal hakkında ciddi çekinceler ileri sürülse de, kanıtlanmış ciddi yan etki saptanmamıştır.^{22,25-29}

Aşı Çalışma Prensipleri ve COVID-19 Aşı Çalışmaları

Aktif bağışıklık için kullanılan aşılar içinde ilk geliştirilen geleneksel aşılar; canlı zayıflatılmış (atenüe), inaktif (ölü) ve inaktif toksin (toksoid) aşılarıdır. Bu tip aşılar da immün cevabı oluşturmak için patojenin kendi antijenleri kullanılır. BCG aşısı, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık karma aşıları benzeri canlı atenüe aşılar, hastalık etmeni canlı mikroorganizmaların laboratuvar koşullarında zayıflatılması ile elde edilmektedir. Doğal enfeksiyonu taklit ettiği için oldukça etkili bir aşı türüdür. Hepatit A, çocuk felci ve kuduz aşısı benzeri inaktif (ölü) aşılar, genellikle yumurta

veya hücre kültüründe üretilmektedir. Besi yerinden farklı ayırıştırma yöntemleri ile saflaştırılan hastalık etkeninin inaktive edilmesiyle hazırlandığından canlı atenüe aşılar göre daha güvenlidir. Bakteriyel toksinlerin kimyasal veya ısı işlemi ile inaktive edilmesi sonucunda toksoid aşıları elde edilir. Yaygın olarak kullanılan toksoid aşıları; difteri için *Corynebacterium diphtheria* ve tetanoz için *Clostridium tetani*'nin toksinleri ayırıştırılarak üretilen aşılarıdır. Toksoid aşılar da sadece bakteri toksini bulunduğu için güvenlidir. Canlı atenüe aşıların tekrar virülens özellik kazanma riski olduğundan özellikle immün yetmezliği olanlarda kullanılmaz. İnaktif aşılar, canlı atenüe aşılar göre daha güvenli ama daha az etkilidir. Yumurta ve hayvan hücre kültürü teknikleri ile üretilen bu aşılar da potansiyel olarak reaksiyon oluşturabilecek yabancı proteinlerin bulunması da geleneksel aşıların dezavantajları arasındadır. Ayrıca, organizmaların tümünün kullanıldığı aşıların üretiminde bulaşıcı ajanların kullanılması ilgili laboratuvar personeli ve çevre için potansiyel bir tehlike oluşturur. Geleneksel aşıların bu istenmeyen etkileri nedeniyle günümüzde sofistike biyoteknolojik yöntemlerle daha kısa sürede, daha fazla miktarda, saf ve güvenli ürünün üretildiği aşılar geliştirilmiştir.³⁰⁻³²

Subünit aşılar, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak, kültürülenemeyen, yüksek oranda patojen olan ya da kültürü çok masraflı organizmaların antijenik proteinleri üretilerek oluşturulur. Subunit aşılar, zayıflatılmış aşıların yeniden virülans kazanması ve antijenik peptitlerin inaktivasyon esnasında denatüre edilmesi gibi riskleri azaltmaktadır. Subunit aşılar daha az immünojenik etki gösterir. İmmün stimülatör moleküller veya aşılar karşı bağışıklık tepkisini artıran adjuvantlar eklenerek immünojen özelliği artırılabilir. *Hepatit B virüsüne* ve insan papilloma virüsüne karşı geliştirilen bazı aşılar örnek verilebilir.³⁰⁻³²

Rekombinant alt birim ve protein aşıları, genetiği değiştirilmiş *E. coli*'den elde edilen aşırı ekspres edilmiş proteinler kullanılarak üretilen aşılarıdır. Doğal alt birim aşılar ile rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak elde edilenler arasındadır. Rekombinant protein aşıları, tüm proteinin bir kısmını, receptor binding domain/reseptör bağlanma bölgesi (RBD) gibi bir protein fragmanını veya RBD'nin antijen olarak bir taşıyıcı protein ile füzyonunu kullanır. Antijen sunan hücreler tarafından alındıktan sonra, antijen proteini endozomda sindirilirken, sindirilmiş parçaların küçük bir kısmı kesilir ve ana doku uyumluluk kompleksi (MHC) II moleküllerine sunulur ve bağışıklık tepkilerini tetikler. Rekombinant protein aşısının dezavantajı, genellikle sadece spesifik hümmoral immün yanıtları indüklemesi ve bazen viral enfeksiyonlara sadece kısmi koruma sağlamasıdır. Canlı aşı stratejileri, konakta çoğalarak, doğal enfeksiyonu daha doğru bir şekilde taklit ederler ve genellikle uygulanmaları kolaydır, uzun ömürlü

bağışıklık sağlarlar ve humoral antikorlar, salgı antikorları ve sitotoksik T hücreleri dahil olmak üzere daha kapsamlı bir bağışıklık tepkisini uyarırlar. Çoğu virüs vektörü çalışması *pox virüsler*, *herpes virüsler* ve *adenovirüsler* üzerinde yoğunlaşmıştır. Bakteriyel vektör açısından *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* ve *Helicobacter pylori* çeşitli antijenleri vektörlük için deneysel olarak kullanılmıştır.³⁰⁻³²

Nükleik asit aşıları, bir dağıtım plazmitine klonlanmış DNA'nın veya haberci RNA'nın doğrudan enjeksiyonuna dayanır. Uygun maliyetli bir şekilde üretilebilirler ve endojen protein sentezi doğal bir enfeksiyonu taklit eder. Böylece antijenler doğal formlarında sunulur ve dendritik hücreler tarafından işlenip hem MHC sınıf I hem de sınıf II T-hücre yanıtının yanı sıra bir antikor yanıtı ortaya çıkarır. Ayrıca enfeksiyon riski yoktur ve bu aşılar pasif bağışıklığı aktive etmek için kullanılabilir. Viral vektör bazı aşılarda antijen, çoğalma yeteneğinden yoksun bir viral vektöre klonlanır. Yaygın vektörler arasında *lentivirüs*, *adenovirüs* ve *adeno-ilişkili virüs* bulunur. Viral vektör, viral enfeksiyon hastalığı durumunu taklit eder ve bu nedenle rekombinant protein aşısına kıyasla daha güçlü hücresel bağışıklık tepkileri üretebilir. Bakteriyel vektör tabanlı aşılar arasında patojenik olmayan laktik asit bakterileri en umut verici olanlardır. Plazmit DNA aşıları, canlı virüs kullanma ihtiyacını ortadan kaldırarak daha iyi bir güvenlik profiline sahip aşılardır. Plazmid DNA'nın üretim süreci nispeten basittir ve çift sarmallı DNA molekülleri virüs, protein ve mRNA'dan daha karardır ve uzun süreli depolama için dondurularak kurutulabilir. Messenger RNA aşıları, tüm bileşenlerin kimyasal sentez yoluyla üretilebildiği en yeni nesil aşılardır ve mRNA'dan antijen ekspresyonu geçicidir. Canlı malzeme kullanımının ortadan kaldırılması, kalite kontrol açısından bir avantajdır ve üretim tesislerinde hızlı ürün değişimine olanak tanır. Tam sentetik olmak, özellikle *Ebola virüs* gibi yüksek riskli patojenler için üretim tesisinden hastalık bulaşma riskini de ortadan kaldırır. COVID-19 aşılarını kuru toz halinde formüle etmek, aşılardan termostabilitesini iyileştirmeye ve aşı maliyetlerini düşürmeye yardımcı olabilir.³⁰⁻³²

COVID-19'a karşı aşı araştırma-geliştirme çalışmaları, tüm dünyada daha önce yaşanmamış bir hız ve yaygınlıktadır. Geçmişte SARS-CoV-1 ve Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu CoV genom diziliminin açığa çıkarılmış olması ve virüs yüzeyindeki Spike (S) glikoproteininin ve nükleokapsit proteinlerinin aşı için uygun antijenik bölge olduğunun bilinmesi, faz I aşamasına geçişi hızlandırmıştır. Ancak tüm deneme aşamaları başarıyla tamamlandıktan sonra bile, üretilen aşının ne derece etkili ve güvenli olacağı, tek dozun yetip yetmeyeceği, virüsün mutasyon geçirerek aşığı etkisiz kılıp kılmayacağı, aşının depolama ve stoklamaya uygun olup olmayacağı ve milyarlarca dozluk bir seri üretimin

ne denli hızlı gerçekleşebileceği gibi, birçok belirsizliğin varlığı kaçınılmazdır. Temmuz 2020'ye kadar Dünya Sağlık Örgütü'ne COVID-19'a karşı faz çalışmaları yapılan 19 aşı geliştirme projesi bildirilmiştir. Bu projelerin beşi RNA aşısı, dördü *inaktive* aşı, dördü protein subunit aşı, üçü non-replik viral vektör aşısı ve diğer üçü de DNA aşısı çalışmasıdır.²⁹ Söz konusu bu aşılardan çalışma prensipleri şöyle özetlenebilir:

En eski, denenmiş teknolojiyle üretilen aşıda, vücuda enfeksiyon yapma yeteneği ortadan kaldırılmış *inaktif* virüs enjekte edilir ve kişinin virüsün antijenik determinantlarına karşı antikor üretmesi beklenir. Diğer grup aşıları, vücutta bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için haberci RNA (mRNA) teknolojisini kullanır. Bu teknolojiye vücuda canlı veya inaktif virüs enjekte edilmez, bunun yerine yeni koronavirüsün insan hücrelerine tutunan kısmı olan S (başak) proteinini kodlayan mRNA enjekte edilir. Daha sonra mRNA, aşılardan kişinin hücreleri için bir dizi talimat görevi görür ve hücreler bu proteini geliştirmeye başlarlar. Vücudumuz bu proteinleri hiçbir tehdit olmamasına ve enfeksiyona yol açma riskleri olmamasına rağmen istilacı olarak algılar. Sonuç olarak COVID-19 ile savaşabilen antikorları ve hücresel immün cevabı oluşturmaya başlar. Bu cevap sonucu proteinler ve mRNA ortadan kaldırılır ama bu tehlikeyi tanıyan hafıza hücreleri ve antikorlar üretilmeye devam eder. Ancak henüz COVID-19 enfeksiyonu ve kullanılan aşılardan çok yeni olduğundan bu savunma gücünün ne kadar süreceği belirsizdir. Üçüncü grup aşılarda, genellikle soğuk algınlığına neden olan mevcut bir adenovirüsü S proteini taşır. Sonuç olarak ortaya çıkan adenovirüs, insan vücudunda çoğalma yeteneğine sahip değildir, yani COVID-19 veya başka herhangi bir hastalığa neden olamaz. Modifiye edilmiş adenovirüs, hücre içine alındığında hücre çekirdeğine gider ve burada yer alır. Protein geni okunur. Daha sonra mRNA'ya kopyalanır ve hücreler virüs proteinini üretmeye başlar. Tabii bu durum istilacı yabancı proteine karşı antikor üretilmesine neden olur.³⁰⁻³²

SONUÇ

İmmün sistem, inanılmaz karmaşıklıkta ve neredeyse her yaşamsal fonksiyonda işe karışan bir sistemdir. Örneğin; COVID-19 pandemisi süresince elde edilen bulgular ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olan sitokin fırtınasının, bağışıklık sisteminin abartılı reaksiyonu sonucunda ölüme yol açtığını göstermektedir.³³ Benzer şekilde otoimmün hastalıklarda da, vasküler yapılara, sinovyalara, glomerüllere saldırı dışardan değil, bizzat kendi immün sistem hücrelerimizden gelmektedir. Özetle immün sistem çalışmasında regülasyon, hücreler arası koordinasyon ve reaksiyon şiddetinde ince ayar olması çok önemlidir. Bazen immün sistem fonksiyonlarının kısıtlanması

gerekebilmektedir. Örneğin birçok açıdan klasik CD4 (+) T hücrelerine benzeyen fakat, içerdikleri forkhead transkripsiyon faktör (Foxp3) ve yapısal CD25 molekülü ile ayrılan regülatör T hücreleri CD8 (+) T hücrelerinin fonksiyonunu kısıtlama özelliğine sahiptir. Önceleri tümör mikro çevresindeki enflamatuvar hücrelerin konak yararına çalıştığı düşünülürken, yeni pek çok çalışmada Treg hücrelerinin tümör çevresinde yoğun bulunması kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Malignitelerin ileri evrelerinde CD4+ helper ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin tümör mikro çevresinde antitümör rol üstlenecek şekilde arttığı belirlenmiştir. Ancak Treg'ler, bağışıklık tepkisini inhibe ederek tümör hücrelerinin büyümesini ve ilerlemesini teşvik etmede rol oynar. Tümörler içinde FoxP3-pozitif hücrelerin varlığının, serviks kanseri, T hücreli lenfoma, mesane kanseri, akciğer kanseri ve meme kanseri gibi bazı tümörlerde daha kötü prognozu öngördüğü gösterilmiştir.³³⁻³⁶

Programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ise, T hücre yanıtlarını düzenleyen en kritik yardımcı uyarıcı molekülleri içeren B7 süper ailesinin bir üyesidir. Programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1), T-lenfositler de dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. PD-1 ligandları, PD-L1 veya PD-L2 tarafından aktive edilir ve makrofajlar ve B-lenfositler gibi antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilir. PD-L1 ve PD-1 arasındaki etkileşim, lenfosit aktivasyonunu zayıflatır, Treg'lerin gelişimini ve işlevini destekler ve antitümör etkili T-hücreli bağışıklık tepkisini bozar. Günümüzde kanser immünolojini çözmeye yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu yolla, tümör hücreleri, tümör mikro çevresi ve bağışıklık sistemi hücreleri, özellikle sitotoksik ve yardımcı T hücreleri ile düzenleyici T hücreleri arasındaki karmaşık ilişkiler aydınlatılmaya başlamıştır. Bir immün kontrol noktası olarak işlev gören bu PD-1 reseptörü, otoimmüniteyi azaltan ve toleransı sağlayan T hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Engelleyici etkisi, lenf düğümlerinde antijen spesifik T hücrelerinde apoptozu artıran ve düzenleyici T hücrelerinde azaltıcı apoptozu destekleyen çift bir mekanizma ile gerçekleştirilir. Ligandları PDL1 ve PD-L2'dir. Günümüzde PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin tümörün büyümesini azaltabileceği ve birkaç kanser tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Kısacası derinlemesine incelediğimizde immün sistemin her zaman emrimizdeki bir dost mu, yoksa işbirlikçi bir düşman mı olduğuna karar verebilmek zordur.³⁷

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Dizayn: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Veri Toplama veya İşleme: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Analiz veya Yorumlama: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Literatür Arama: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K., Yazan: G.D., Y.Y., C.Ç., Ş.E., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Diniz G. Canselin Otobiyografisi. Ankara: Başak Matbaacılık; 2009.
- Diniz G. Pediatrik Lenfomalar. Orhan D. Pediatrik Tümör Patolojisi. İzmir: Otıp Kitabevi; 2015.
- Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. J Med Updates. 2012;2:31-42.
- Alkan ŞŞ. İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1:7-16.
- Uyar FA. Doğal İmmün Sistem: Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü. Klinik Gelişim Dergisi. 2009;22:26-30.
- Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. Front Immunol. 2018;9:2379.
- Beutler B, Jiang Z, Georgel P, et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. Annu Rev Immunol. 2006;24:353-8.
- Doyle SL, O'Neill LA. Toll-like receptors: from the discovery of NFkappaB to new insights into transcriptional regulations in innate immunity. Biochem Pharmacol. 2006;72:1102-13.
- Saxena M, Yeretssian G. NOD-Like Receptors: Master Regulators of Inflammation and Cancer. Front Immunol. 2014;5:327.
- Brisse M, Ly H. Comparative Structure and Function Analysis of the RIG-I-Like Receptors: RIG-I and MDA5. Front Immunol. 2019;10:1586.
- Abbas AK, Lichtman AH, Shiv P. Temel İmmünoloji. 4. baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2015. p. 163-88.
- Özbek M. T Lenfositlerin gelişimi. MAKÜ Sag Bil Enst Derg. 2014;2:104-13.
- Ulusoy M, Acar M, Zararsız İ. Lenfatik sistem ve klinik önemi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2014;15:365-70.
- Yılmaz YA. Tıbbi Mikrobiyoloji Akıl Notları. 1. baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2018.
- Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response. Thorac Surg Clin. 2019;29:123-31.
- Dağdeviren T, Saraydın SÜ. Mukozal bağışıklığın anahtarı "M" hücreleri. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg. 2020;46:247-54.
- Durmuş ÖE. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. Türkderm. 2013;47:Özel Sayı 1:24-7.
- Kurtuluş M, Pirim İ. Covid-19 ve Sitokin fırtınası. Forbes J Med. 2020;1:55-60.
- Beydoğan AB, Çolak DK, Bilge BN, Bolkent S. The Effects of COVID-19 on Immune System and Diabetes. Cerrahpaşa Med J. 2020;44:65-73.

20. Bayrakal V, Baskın H. COVID-19 ve Doğal İmmün Sistem Cevabı. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-8.
21. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 20;26:845-8.
22. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol.* 2011;12:509-17.
23. Lombard M, Pastoret PP, Moulin AM. A brief history of vaccines and vaccination. *Rev Sci Tech.* 2007;26:29-48.
24. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol Rev.* 1983;47:455-509.
25. Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:239-43.
26. Chen RT, Hibbs B. Vaccine safety: current and future challenges. *Pediatr Ann.* 1998;27:445-55.
27. Pluviano S, Watt C, Della Sala S. Misinformation lingers in memory: Failure of three pro-vaccination strategies. *PLoS One.* 2017;12:e0181640.
28. Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA, Netea MG. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:553-66.
29. Çolakoğlu F, Selçuk ML. Effects of Sunset Yellow FCF on Immune System Organs During Different Chicken Embryonic Periods. *J Vet Res.* 2020;64:597-607.
30. Topçu İ, Nasuhbeyoğlu N. Gen düzenleme teknolojileri bağlamında COVID-19 aşısı çalışmaları ve etik sorunlar. *Anadolu Klin.* 2020;25:274-84.
31. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21:225.
32. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018;48:231-41.
33. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut.* 2017;66:794-801.
34. Shen LS, Wang J, Shen DF, et al. CD4(+)CD25(+)CD127(low/-) regulatory T cells express Foxp3 and suppress effector T cell proliferation and contribute to gastric cancers progression. *Clin Immunol.* 2009;131:109-18.
35. Kahraman DS, Diniz G, Sayhan S, et al. The prognostic significance of pd1 and foxp3 expressions in tumor cells and the tumor microenvironment of ovarian epithelial tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11:3884-90.
36. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;350:17-37.
37. Diniz G, Unlu İ, Kömürçüoğlu B. Histopathological and molecular features of Lung Cancer. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2017;27:77-87.

Yenidoğan Bebeklerde Minimal-İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları Less Invasive Surfactant Applications in Newborns

© Sadık YURTTUTAN¹, © Mehmet Yekta ÖNCEL², © Ramazan ÖZDEMİR³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Atıf: Yurttutan S, Öncel MY, Özdemir R. Less Invasive Surfactant Applications in Newborns. Forbes J Med 2022;3(1):10-17

ÖZ

Prematüre bebeklerin en önemli solunum sıkıntısı nedeni olan respiratuvar distres sendromu tedavisinde eksojen sürfaktan kullanımı, prematüre bebek bakım pratiğini değiştirmiş ve erken haftalarda doğan bebeklerin daha çok yaşamasına olanak sağlamıştır. Bununla beraber çok küçük haftalarda doğan bebeklerin yaşatılması; uzamış mekanik ventilasyon desteği ile beraber bronkopulmoner displazi (BPD) tablosunu karşımıza daha çok çıkarmıştır. Son yıllarda invaziv olmayan ventilasyon desteği kullanımının tercih edilmesinin yanında sürfaktan tedavisinin de minimal invaziv yolla verilmesinin BPD ve diğer prematüre morbiditelerinin gelişimi üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir. Makalemizde, minimal invaziv sürfaktan kullanımına dair hususların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preterm, RDS, minimal invaziv sürfaktan

ABSTRACT

Respiratory distress syndrome is the most significant cause of respiratory distress in premature infants, and its treatment with exogenous surfactant has reshaped infant care, providing a longer life expectancy for early-born neonates. In addition, with the higher survival rate of extremely premature infants, more cases of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and prolonged mechanical ventilation are being observed. In recent years, it has been reported that favoring non-invasive methods of ventilation along with minimally invasive methods of surfactant administration has positive effects against the development of BPD and other premature morbidities. In this article, we aim to discuss several subjects regarding the use of minimally invasive surfactant.

Keywords: Preterm, RDS, minimally invasive surfactant

Geliş/Received: 23.11.2021

Kabul/Accepted: 22.12.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Sadık YURTTUTAN,

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye

Tel.: +90 530 040 0175

✉ dryurttutan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4994-9124



GİRİŞ

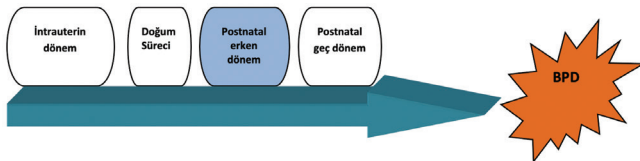
Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktanın Rolü

Respiratuvar distres sendromu (RDS), prematüre bebeklerin en sık karşılaşılan ve en önemli solunum sıkıntısı nedenidir. Sıklığı ve şiddeti prematüritelik derecesi ağırlaştıkça artmakta ve 28. gebelik haftasından daha erken doğan bebeklerde daha sık ve ağır gözlenmektedir. Bu tabloya prematüre akciğerinin strüktürel immatüritesi ile birlikte alveollerin açık kalmasını sağlayan sürfaktan eksikliği sebep olmaktadır.¹

1950'lerde sürfaktanın yenidoğan akciğerinde ilk defa gösterilmesi ve tanımlanması ve ilerleyen yıllarda fonksiyonlarının anlaşılması ile birlikte prematüre akciğerinde sürfaktan eksikliğin RDS'deki rolü daha net ortaya konmuştur. Preterm akciğerinde eksik olan sürfaktanın yerine konması düşüncesi somut olarak Fujiwara ve ark.² tarafından ilk defa 1980 yılında hayata geçirilmiştir. İntratrakeal eksojen sürfaktan replasmanı ilerleyen yıllarda yenidoğan pratiğini ve RDS tedavisini çok belirgin değiştirmiştir. Zaman içerisinde eksojen sürfaktan uygulamaları standart RDS tedavi rehberlerine girmiştir. Bunu yanında sadece RDS tedavisinde değil, diğer yenidoğan respiratuvar sorunlarında da ciddi kullanım alanı bulmuştur.³

RDS tedavisi ve Bronkopulmoner Displazi Önlenmesi

RDS'de sürfaktanın yoğun kullanımı ile beraber, RDS ilişkili problemler belirgin olarak azalmıştır. Ancak beraberinde farklı bir problemi daha önemli ve gözle görülür hale getirmiştir. Bu tablo bronkopulmoner displazi (BPD) tablosudur. RDS patofizyolojisinde sürfaktan eksikliği ile beraber akciğerin strüktürel immatüritesinin rol oynadığı bilinmektedir. Sürfaktan uygulaması ile sürfaktan eksikliği aşılmaktadır. Ancak, doğduğu haftada gaz değişimine tam olarak hazır olmayan immatür akciğer bebeğin yaşaması için gaz değişimi yapmak durumundadır. Sürfaktan RDS'nin bir yönünü düzeltse de, immatür akciğerin intrauterin programlanmış gelişim düzenini akamete uğratmaktadır. Bu sorun ilk haftalardan akut problemlerden sonra karşımıza zaman zaman sebat eden solunum yetmezliği



Resim 1. Bronkopulmoner displazi gelişiminin önlenmesinde odak noktaları

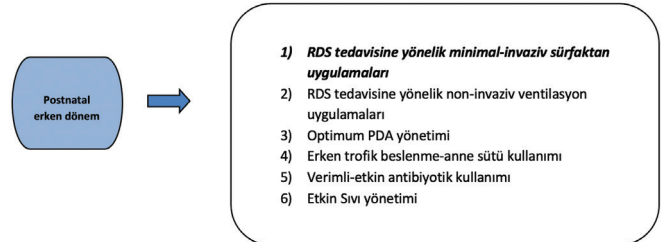
olarak çıkmaktadır. Bu tablonun adı 'yeni-BPD' tablosudur. Sürfaktan tedavisinin yaygınlaşması, daha küçük bebeklerin yaşaması ve non-invaziv ventilasyon (NIV) uygulamalarının gelişimi ile kümülatif olarak yeni BPD tablosunu hekimlerin daha çok karşısına çıkarmaktadır.⁴ Bu bakımdan RDS'nin tedavi edilmesinin yanında BPD gelişimini önlemekte ana amaçlardan birisi haline gelmiştir. Preterm bebeklerde BPD gelişmemesi için çok farklı stratejiler ortaya konmuştur. Bu çabalar BPD gelişim oranlarını düşürse de tümüyle küratif uygulamalar değildir. BPD gelişimi ile mücadelede kombine bir yaklaşım gerekmekte, intrauterin süreçten başlamak kaydı ile doğumhane yaklaşımları, transport süreci, yoğun bakım kabulü ve yoğun bakım izlem dönemlerindeki (ventilasyon stratejileri, sıvı tedavi rejimleri vb.) akılcı uygulamalar ile sürecin bütün halinde değerlendirilmesi gerekmektedir. BPD gelişiminin önlenmesi adına bu süreçlerin her basamağına dikkatle odaklanılmalıdır (Resim 1).

Bu dönemlerin en önemlisi yenidoğan bebeğin erken postnatal tedavi yönetimi sürecidir BPD gelişiminin önlenmesinde bu dönemde yapılan uygulamalar aşağıda belirtilmiştir (Resim 2).

Prematüre bebeğin erken postnatal dönemindeki en önemli tedavi noktası sürfaktan uygulamasıdır. Özellikle RDS tedavisi ve BPD riskinin azaltılmasında sürfaktan uygulamalarına yönelik soru işaretleri azalmıştır. Sürfaktanın ideal uygulama zamanı, uygulanan sürfaktan çeşidi, uygulanan doz seçimi hakkında çok sayıda çalışma yapılmış ve oluşan veriler ile rehberler oluşturulmuştur.⁵ Bunun yanında özellikle ideal verilme şekline ilişkin tartışmalar devam etmektedir. İdeal verilme yoluna dair son yıllarda ciddi çalışmalar yapılmış ve minimal invaziv sürfaktan tedavisi (MIST) tanımlanmıştır.

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulamasının Önemi

İnvaziv ventilasyon uygulamalarının BPD gelişimi üzerine olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Sürfaktanın yaygın kullanımı ve NIV uygulamaları ve teknolojilerindeki gelişmeler preterm bebeklerde invaziv ventilasyon sürelerini belirgin olarak azalmıştır. Sadece ventilasyon stratejilerinin değil, sürfaktan uygulamalarının daha az



Resim 2. Bronkopulmoner displazi gelişiminin azaltılmasında, erken postnatal dönem uygulamaları

invaziv yöntemlerle yapılması hususu vurgulanmaya başlamış ve akabinde bu konuda çok sayıda uygulama ve geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır.

RDS tedavisinde ve BPD gelişiminin önlenmesinde postnatal erken dönem uygulamaları içerisinde kabul edilen MIST'in prematüre bebeklerdeki olumlu etkileri şu üç noktaya dayandırılmıştır.

Bu avantajlar;

- Etkin NIV devamlılığını sağlaması,
- Azalmış ağırlı uyaran riski,
- Spontan solunuma müsaade etmesi,
- Laringeal anatomik yapıların fonksiyonlarına izin vermesi,
- Azalmış mekanik ventilasyon desteği süreçleridir.

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulama Şekilleri:

MIST aslında ilk olarak 1987 yılında uygulanmıştır. Bu uygulamada bebeklerin orofaringeal bölgelerine sürfaktan bolus şeklinde uygulanmıştır.⁶ Ancak MIST yaklaşımının ince bir kanül ile uygulanması 1992 yılında olmuştur.⁷ Bu uygulamada nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) altında izlenen 18 bebek 6 ch kateter ile 200 mg/kg ile minimal invaziv yolla poraktant ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Akabinde 2007 yılında Kribs ve ark.⁸ daha ince bir kateter ile trakeaya direkt sürfaktan uygulamasını tanıtmışlardır. Nazal CPAP altında spontan solunumu olan bebeklere entübasyon olmaksızın uygulanan yöntemi oldukça efektif olarak tanımlamışlardır. Yine aynı grubun önderliğinde çok merkezli yapılan çalışmada, ince bir kateter ile MIST uygulanmış, CPAP uygulaması ile birlikte bu tekniğin ventilasyon desteğinde azalma sağladığı gösterilmiştir.⁹ Akabinde Klebermass-Schrehof ve ark.¹⁰ bu uygulamayı 23-27 hafta arası bebekler uygulamışlar, düşük yan etki ve azalmış mekanik ventilatör desteği ile ilişkili bulmuşlardır. Bu uygulama Less Invasive Surfactant Administration (LISA) şeklindeki kısaltma şeklinde literatüre eklenmiştir. MIST ve LISA kısaltmaları literatürde farklı zamanlarda tanımlanmış olsa da, günümüzde benzer tanımlamaları kapsamaktadır.

MIST/LISA uygulamaları yoğun olarak 32 hafta altı hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmaların önemli bir kısmında MIST/LISA yöntemleriyle sürfaktan alan bebeklerde mekanik ventilasyon ve BPD sıklığında kontrol gruplarına göre (invaziv sürfaktan uygulama metodları ile sürfaktan tedavilerini alan) anlamlı azalma göstermişlerdir. Bununla beraber, bazı çalışmalarda BPD gelişimi açısından MIST/LISA yöntemlerinin katkısı olmadığı da spekü edilmiştir.¹¹ Bunların yanında MIST/LISA yöntemi ile sürfaktan kullanımı artmış, son dönemde orta ve gec preterm

olgulara da uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan güncel bir çalışmada, orta ve gec preterm bebeklerde Magill forseps ile uygulanan MIST/LISA yöntemi ile daha az mekanik ventilasyon desteği ve pnömotoraks riskinde anlamlı azalma gösterilmiştir.¹²

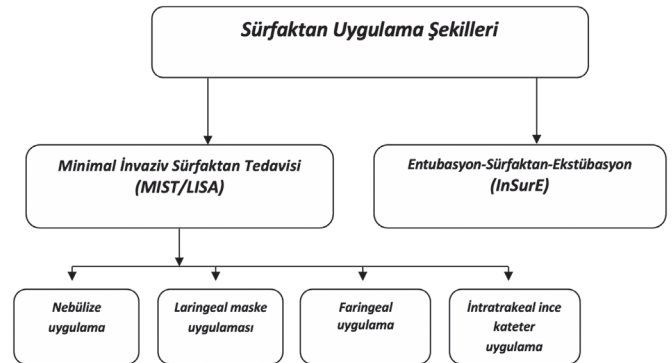
Geçmişte sürfaktan uygulamaları sıklıkla entübasyon uygulamaları ile yapıla gelmiştir. Halen günümüzde kullanılan invaziv sürfaktan uygulama metodu ise entübasyon-sürfaktan-ekstübasyon (InSurE) metodudur.

InSurE: Entübasyonun ardından hızlı şekilde sürfaktan uygulaması ve en kısa zamanda ekstübasyon hedefine dayanan ve bu basamakların kısaltması olan sürfaktan uygulama metodudur.¹³ Olguların entübe edilmesi nedeniyle invaziv sürfaktan metodu olarak kabul edilmekte ve çoğunlukla çalışmalarda MIST/LISA uygulamaları bu metod ile karşılaştırılmaktadır.¹⁴ Resim 3'te RDS tedavisinde güncel pratikte sürfaktan uygulama seçenekleri verilmiştir.

MIST/LISA uygulamaları yıllar içerisinde farklı metodlarla ve farklı arayüzler ile uygulanmıştır. Bu uygulama tiplerini dört ana unsurda incelemek gerekir.

Nebülize Sürfaktan Uygulamaları

Nebülize uygulamaları 50 yıl önce çalışılmaya başlanmıştır. Hayvan çalışmalarından olumlu sonuç elde edilmesinin ardından klinikte kullanımına yönelik çalışmalar başlamıştır. Nebülizasyon tekniklerinin handikapları bu uygulamanın önündeki en büyük engel olmaya devam etmektedir. Partikül büyüklüğünün yanında, nebülizasyon ile sürfaktan strüktürel yapısı geçici de olsa değişmektedir.¹⁵ Literatürde jet nebülizer, ultrasonik nebülizasyon ve titreşimli membran aerosolizasyon teknikleri çalışılmıştır. Titreşimli membran aerosolizasyon tekniği umut vaat etmektedir. Doz açısından, saatler süren uygulama süresi ve nem ile değişebilen dağılım sözkonusudur. Bunun yanında nebül uygulaması ile ilk etapta sürfaktanın trakeaya gitmesine bağlı olarak proksimal hava yolunda ciddi kayıp



Resim 3. Respiratuvar distres sendromunda sürfaktan uygulama seçenekleri

olduğundan ekonomik olmadığı da speküle edilmiştir. Klinikte çok az çalışma vardır. Güncel bir çalışmada ilk 4 saatte nebül sürfaktan uygulaması ile yalnızca CPAP tedavisi alanlar karşılaştırıldığında, ilk 72 saatte entübasyon oranı nebül sürfaktan alanlarda daha az gözlenmiştir.¹⁶ Nebülizasyon tekniklerindeki gelişmeler, farklı arayüz ile daha etkin uygulamalar ve sürfaktanın bu uygulamaya daha uygun hale getirilmesi ile bu tedavi modalitesi uygulamaya girebilecektir.^{17,18}

Faringeal Uygulama

Faringeal sürfaktan uygulaması oldukça eski bir uygulamadır. Bu yönde çalışmaların ilk klinik örneği 1987 yılında yapılan çalışmadır.⁶ Bu çalışmada 25-29 hafta arasında doğan 328 bebeğin 159'una doğum anında ilk nefes öncesinde sürfaktan orofaringeal olarak uygulanmıştır. Kontrol grubuna göre mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Kattwinkel ve ark.¹⁹, 30 hafta altı bebeklere doğum esnasında ilk nefesten önce bebeğin orofaringeal bölgesine sürfaktan vermişler, özellikle normal yolla doğan bebeklerde 15 bebeğin 12'sinde yüzde 86 oranında başarı elde etmişlerdir.

Bu konuda güncel çalışma bulunmamasıyla birlikte 2011 yılındaki metaanaliz çalışmasında potansiyel olarak güvenilir ve etkili olabileceği belirtilmiştir. Ancak, randomize kontrollü çalışmalar olmadığından uygulama önerisine dair net bir husus belirtilmemiştir.²⁰

Laringeal Maske ile Uygulama

Supraglottik cihazlardan olan laringeal maske aracılıklı girişimler yenidoğanlarda oldukça yeni uygulamalardır. Laringeal maske ile sürfaktan uygulaması literatürde ilk kez 2004 yılında Brimacombe ve ark.²¹ biri prematüre (1300 gram) diğeri matür (3200 gram) iki yenidoğan üzerinde uygulanmış ve yayınlanmıştır. Laringeal maske ile sürfaktan uygulamasına dair ilk randomize kontrollü çalışma Attridge ve ark.²² tarafından yapılmıştır. 1200 gram üstü olguların alındığı ve laringeal maske ile sürfaktan uygulanması ile yalnızca CPAP tedavisi alanların karşılaştırıldığı bu çalışmada, laringeal maske ile sürfaktan alanlarda azalmış oksijen ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Pinheiro ve ark.'nın²³ yaptığı klinik çalışmada, 29 hafta üstü 30 bebeğe laringeal maske ile sürfaktan uygulanmış ve InSurE yöntemi ile sürfaktan alan bebekler ile karşılaştırılmıştır. Laringeal maske ile sürfaktan alan bebeklerde mekanik ventilasyon gereksiniminde yüzde 47 azalma gösterilmiştir.

Roberts ve ark.'nın²⁴ yaptığı hafif-orta RDS'si olan 28 hafta üstü 103 bebeğin alındığı güncel bir çalışmada laringeal maske ile sürfaktan verilen 50 bebek, yalnızca CPAP tedavisi alan grup ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda laringeal maske ile sürfaktan alan grupta yüzde 26 oranında mekanik ventilasyon gereksiniminde azalma sağlanmıştır.

Bunun yanında güncel bir hayvan çalışmasında, kombine bir yaklaşım ile laringeal maske içinden geçirilen ince bir kateter ile sürfaktanın trakeal uygulaması çalışılmış ve başarılı olduğu belirtilmiştir.²⁵ Supraglottik cihazlardan olan laringeal maske ile sürfaktan uygulanması, spontan solunumu olan bebeklerde umut vaat etmektedir. Bu konuda yapılmış az çalışmada, oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltsa da, uzun dönem morbiditelere etkisi gözlenmemiştir.

Laringeal maskenin, anatomik olarak uygulanım zorluğu, özellikle RDS'nin daha yoğun gözlendiği <1000 gram altı bebeklerde ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklere uygun laringeal maskelerin geliştirilmesi ve geniş randomize kontrollü çalışmaların yapılması ile klinik kullanıma yönelik gelişmeler sağlanabilecektir.

İntratrakeal İnce Kateter Uygulama

İntratrakeal incekateter ile sürfaktan verilmesi klinikte ilk kez 1992 yılında Verder ve ark.⁷ tarafından spontan solunumu olan ve CPAP tedavisi altındaki 18 bebeğe 6 Fr kateter ile uygulanmıştır.

MIST/LISA uygulamasının en sık uygulanan ve çalışılan modalitesi, entübasyon kateterinden daha ince bir kateter (iki kanallı ince entübasyon tüpü, beslenme sondası, anjioket vb.) ile intratrakeal uygulamadır. Bu uygulama ile ilgili çok sayıda yöntem tanımlansa da, aslında iki ana yöntem ve bunların varyasyonları sözkonusudur. Bu iki ana metod, Cologne metodu ve Hobart metodlarıdır. Cologne metodu; laringoskop ile vokal kordlar görülerek, Magill forseps aracılığı ile 5f beslenme sondasının trakea proksimaline yerleştirilmesi ve sürfaktanın bu sonda aracılığı ile enjektörle uygulanması şeklindedir.

Hobart metodu 2011'de tanımlanmıştır. Bu uygulamada ise, sürfaktan uygulamasında fleksibilitesi az 16g vasküler kateter kullanılmıştır. Bu vasküler kateterin beslenme sondası kadar fleksibl olmaması Magill forseps kullanımı gereksinimini ortadan kaldırmıştır.²⁶

İntratrakeal ince kateter uygulamalarının diğer modifiye yöntemleri şunlardır.^{27,28}

a. Take Care: Ülkemizden yapılan bu çalışmada laringoskop ile trakea proksimaline yerleştirilen 5FG beslenme sondası ile 30-60 saniye süren uygulama ile sürfaktanın verilmesi şeklindedir.

b. Sonsure: Atropin verilmesinden sonra, laringoskop ve Magill forseps yardımı ile 3,5-4 Fr nazogastrik kateterin trakea proksimaline yerleştirilmesini takiben 1-3 dakika aralığında sürfaktan uygulaması şeklindedir.

c. LISA: Benvenista valvi ile nazal CPAP desteği altında laringoskop ve Magill forseps yardımı ile 4FG beslenme sondası ile 2-5 dakika aralığında sürfaktan uygulanması şeklindedir.

d. Karolinska: Atropin ile premedikasyon sonrasında 30 santimlik 5FG sondanın ile sadece laringoskop aracılığı ile trakea proksimaline yerleştirilmesini takiben 30 saniyelik sürede sürfaktan uygulanması şeklindedir.

e. QuickSF: Neofact isimli özel dizayn bir aparat ile vokal kordlara yaklaştıktan sonra içerisinden trakeaya gönderilen yumuşak bir kateter ile sürfaktanın verilmesi metodudur.

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları Klinik Avantajları

Özellikle son dekatta MIST/LISA uygulamalarına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yakın dönemde yapılan bir meta-analizde; ilk 72 saat süresince entübasyon gereksinimi ve mekanik ventilatör desteğini azalttığı, üç çalışma aksini söylemekle beraber, total yatış süreci baz alındığında mekanik ventilasyon desteği gereksinimini azalttığı belirtilmiştir. BPD gelişimi açısından kontrol grubuna göre etkili olduğu ortaya konmuştur. Total oksijen desteği ve hastane yatış sürecinde MIST/LISA yönüyle avantaj tespit edilmemiştir. Prematüre retinopatisi (ROP) ve intrakraniyal kanama (İKK) gelişim riskinin MIST/LISA yöntemi uygulanan bebeklerde daha düşük olduğu ortaya konmuştur.²⁹ Almanya'dan yapılan ve MIST/LISA yöntemi uygulanan 2624 bebeğin InSurE yöntemi ile sürfaktan uygulanan bebeklerin karşılaştırıldığı bir derlemede, MIST/LISA uygulanan bebeklerde daha düşük mortalite, BPD, ROP ve İKK oranları gözlenmiştir.³⁰ Genel olarak bakıldığında; mekanik ventilasyon gereksinimi, BPD, ROP ve İKK gelişimi yönleriyle MIST/LISA uygulaması avantajlı gözükmektedir. Bunun yanında ilginç olarak, MIST/LISA uygulanan bebeklerde, yoğun bakım yatış süresince daha az X-ray uygulaması, kan gazı değerlendirmesi, daha az inotrop ihtiyacı gibi ikincil süreçlerde de olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir.³¹

Minimal İnvaziv Sürfaktan Uygulamaları: Sorular?

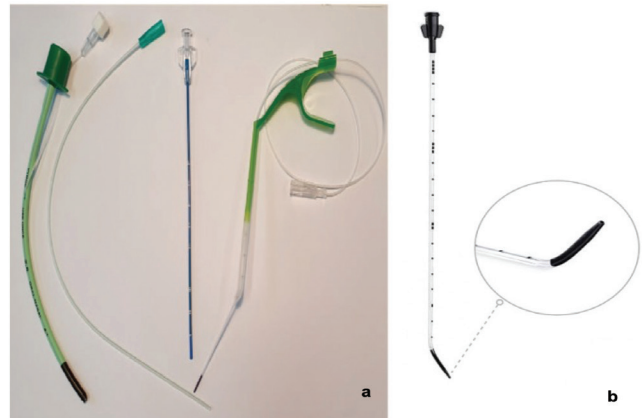
MIST öncelikle entübasyon gereksinimi olmayan, respiratuvar sorunları daha hafif olgulara uygulanmaktadır. Bu hasta seçimi, aslında BPD gelişimi açısından çok daha riskli ağır RDS'li infantların çalışmalarda sıklıkla bulunmamasına neden olmakta, çalışmalarda BPD gelişimi açısından göreceli hasta seçilmesine neden olmaktadır. Bu nedenle BPD gelişimi üzerine faydalı etkisinin özellikle riskli gruplarda değerlendirilmediği söylenebilir. Bu durum diğer prematüre komorbiditeleri yönüyle de benzer şekilde yorumlanabilir.

MIST'teki farklılıklar çok sayıda soruyu beraberinde getirmiştir. Bu modifiye yöntemlerin farklılıkları, kullanılan kateter farkı, Magill forseps kullanım durumu, uygulanan sürfaktan dozu, uygulama süresi, eş zamanlı uygulanan CPAP modalitesi ve etkinliği ile premedikasyon durumlarıdır.

Net olarak diğerlerinden üstün ideal uygulama şekli söz konusu değildir.

a) Doz/zamanlama/veriliş süresi: Sürfaktanın invaziv uygulama dozlarının etkinlik tartışmaları MIST/LISA yöntemlerinde de söz konusudur. Kullanılan dozlar sıklıkla invaziv sürfaktan uygulamalarına benzer olarak 100-200 mg/kg şeklindedir. Kullanılan sürfaktan tipine göre uygulanan volüm ise 2,5-4-5 mL/kg olarak uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar yüksek doz ve yüksek volüm uygulamasının daha etkin ve güvenilir olduğunu gösterse de rutin öneri için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.^{32,33} MIST/LISA başarısı antenatal steroid kullanımı olan bebeklerde ve yüksek doz sürfaktan ile kullanıldığında daha başarılı olduğu söylenmektedir.³⁴ Sürfaktan uygulama zamanı çalışmalarda sıklıkla ilk 20-30 dakika içerisinde uygulanması önerilmektedir.³⁵ Bu hususa dair, karşılaştırma çalışması bulunmamaktadır. Verilme süresine dair yapılan çalışmalarda 30 saniye ile 5 dakika süreleri uygulanmıştır. Hızlı uygulamanın havayolunu tıkama ve spontan solunumu negatif etkileme riski gözönünde bulundurulmalıdır. Bu hususa dair 1-2 dakikalık uygulama süresinin kabul edilebilir olduğu düşünülebilir.³⁵

b) Kateter seçimi: MIST/LISA uygulama esnasında sürfaktan uygulama kateterleri çok çeşitlidir. Beslenme sondası, vasküler kateterler ya da özel dizayn (Neofact, Surfath) bu iş için kullanılmıştır. Dış çapları farklı ve standart entübasyon tüplerinden küçük olsa da, bu kateterler entübasyon tüpü gibi ventilasyon sağlayan bir kateterler değildir. Özellikle prematüre trakeasının genişliği ve incede olsa kullanılan kateterin çapı ve kesit alanı düşünüldüğünde havayolunda uygulama sürecinde daralmaya neden olacağı uygulanan CPAP basıncının etkilerini azaltmanın yanında ekshalasyonuda negatif etkileyeceğinden, hastada



Resim 4. a) Soldan sağa, ince entübasyon tüpü, ince beslenme kateteri, vasküler kateter (lisacath) ve NeoFact kateter. b) Surfath kateteri [Resim 4. a) 27 numaralı yayından, Resim 4. b) ürünün tanıtım sitesinden alınmıştır]

huzursuzluk ile ağrıyı da tetikleme riski taşır. Literatürde MIST/LISA uygulama kateter farklılıklarını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. MIST/LISA yönteminin en önemli etkisi spontan solunuma izin vermesi ve CPAP devamlılığını sağlamasıdır. Bu nedenle mümkün olan en ince kateterin ve etkin uygulama süresinin planlanması akla yatkın gözükmektedir. Aşağıda MIST/LISA uygulama arayüzü aparatların bazıları görülmektedir (Resim 4).²⁷

c) Sedasyon: MIST/LISA uygulama esnasında sempatik ve parasempatik uyarıya sebep olabilmekte, intrakraniyal basınç değişikliklerini stimüle edebilmektedir. Bu nedenle sedasyon uygulamaları MIST'te bebeğin uygulama süresince konforunu artırma adına uygulanabilmektedir. Non farmakolojik yaklaşımlar (pozisyon desteği, germe vb.) ile sükröz uygulaması yapılmaktadır. Bunların yanında; fentanil, ketamin, atropin ve propofol de kullanılmıştır. Sedasyon uygulanan çalışmalarda ağrı ile ilişkili problemlerin azaldığı, ancak zaman zaman desatürasyon sıklığının ve ventilasyon destek süresinin uzadığı da belirtilmiştir.^{36,37} MIST/LISA uygulamalarında sedasyon kullanımı konusunda konsensüs yoktur. Çalışmalarda bebeklerde MIST/LISA uygulamalarında sedasyon kullanımı %6-50 arasında oranlar bildirilmiştir.^{38,39} Bu hususa dair sürfaktan verilmiş süresi, NIV modalitesi uygulama deneyimi ile ünite sedasyon deneyiminin belirleyici olduğu söylenebilir.

d) CPAP modalitesi/arayüzü: MIST/LISA uygulamasının etkinliğine dair vurgulanan en önemli nokta CPAP devamlılığını mümkün kılmasıdır. Literatürde CPAP modalitesini karşılaştıran çok çalışma yoktur. Onel ve ark.'nın⁴⁰ ülkemizden yaptığı çalışmada, nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ile LISA uygulama sonrası entübasyon gereksiniminde standart CPAP'ye göre azalma sağlamışlardır. Bunun yanında yönetimin başarısını direkt etkileyeceğinden uygun CPAP arayüzü kullanımı önem arz eder. Literatürde MIST/LISA uygulamaları içerisinde CPAP arayüzlerini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Deneyimlerimiz standart CPAP uygulamalarındaki arayüz kullanımlarına dayanmaktadır. Burada belirtilecek en önemli husus, işlem esnasında bebeğin ağızı açık iken hava kaçağına bağlı basınç düşüşü ile CPAP etkinliği kısıtlanabilmektedir. Ağız kapatma manevrası ile nazal maskenin binazal pronga göre daha etkin basınç devamlılığı sağladığı gösterilmiştir.⁴¹ Bu nedenle, ünitenin en deneyimli olduğu CPAP modalite ve arayüzünün kullanımı tercih edilmelidir. Ancak son dönemde nazal maske kullanımı daha fazla rağbet görmektedir.

e) İlişkili yan etkiler: MIST'nin tanımlanmış birtakım akut yan etkileri söz konusudur. Öksürük, öğürme, kusma, reflü, apne, bradikardi, desatürasyon uygulamalar esnasında görülebilen problemlerdir. Bunlara ek olarak, akciğer kanaması, trakeal obstrüksiyon tabloları gözükebilmektedir.

Bu durumlar uygulayıcının uygulama cesaretini kırabilmekte ve zaman zaman bebeğin akciğerine ulaşabilen sürfaktan dozunun belirsiz olmasına neden olmaktadır. Yine nadir de olsa intestinal perforasyon çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, LISA yönteminde bildirilmiştir.³⁰

f) İşlem başarısızlığı: Literatürde MIST/LISA uygulaması neticesinde yüzde 5-20 arasında entübasyon gereksinimi bildirilmiştir. MIST'de başarısızlık öngörmede yürütülen çalışmalarda, ağır RDS varlığı, antenatal steroid yokluğu, 28 haftadan küçük doğma, perfüzyon problemi varlığı ile düşük doz ve uzun uygulama süresi zemininde başarısızlık oranı fazla görülmüştür.^{34,40,42}

g) Uzun dönem etkileri: MIST/LISA tedavi uygulamasının erken postnatal dönem ve yoğun bakım izlem özellikleri üzerine olumlu etkileri hakkında çok çalışma bulunmaktadır. Ancak bu yeni metodun uzun dönem etkileri ile ilgili nadir çalışmalar vardır. Özellikle bebeklerin nörolojik gelişim fonksiyonları ile akciğer fonksiyonları üzerine etkilerine dair çalışmalar yapılmaktadır. Güncel bir çalışmada, 2 yıllık izlemde nöromotor gelişim değerlendirmesi neticesinde MIST/LISA uygulaması yapılan bebeklerin INSURE metodu alanlara göre benzer olduğu, uygulamanın ek risk getirmediği ortaya konmuştur.⁴³ Retrospektif bir çalışmada iki yıllık izlemde MIST/LISA uygulanan bebeklerin gelişimleri yine kontrol grubuna göre benzer bulunmuştur.⁴⁴ Akciğer fonksiyonları ve solunum izlem özellikleri yönüyle de yapılan çalışmalarda MIST/LISA uygulaması yapılan bebeklerde daha iyi solunum performansları gözlenmiştir.⁴⁵ Bu çalışmalar, MIST/LISA uygulamalarının bebeklere uzun dönem nörolojik riskleri getirmediğini göstermektedir.

h) Kullanım tercihi: MIST/LISA yöntemlerinin ülkelerdeki kullanım oranları değişmektedir. İngiltere'de güncel bir çalışmada farklı merkezlerde %10,7-34,5 oranları bildirilmiştir.³⁸ Almanya da bu oran 50'ler düzeyindedir.³⁵ Amerika Birleşik Devletleri'nden güncel bir çalışmada, LISA tercih edilme oranı yarisına yakını bilimsel araştırma için olmak üzere, yüzde 15 düzeyindedir.⁴⁶ Ülkemizden yapılan ve çok sayıda merkezin katıldığı bir anket çalışmasında düzenli MIST/LISA kullanım oranı %26,4 bulunmuştur.⁴⁷ Verimli bir eğitim programı ile kullanım oranlarının çok kolaylıkla yükseltilebildiği bildirilmektedir.⁴⁸

SONUÇ

MIST/LISA uygulamalarına dair cevaplanmamış çok sayıda soru işareti olsa da; infantlarda sürfaktan uygulamalarında MIST/LISA kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmektedir. Özellikle antenatal takip kalitesinin artması, etkin doğumhane yönetimi süreçleri, NIV uygulamalarının çeşitlenmesi gibi hususlar, MIST/LISA kullanımının tercih edilmesi yönüyle üniteleri motive etmektedir. MIST/LISA

uygulanacak hastaların antenatal dönem, doğumhane ve yenidoğan yoğun bakım süreçlerinin etkin yönetilmesi bu hususta hayati önem taşımaktadır. MIST/LISA'nın bebeklerde etkin uygulanmasına yönelik literatürden yayınlardan elde edilen veriler ışığında etkin doz, uygulama süresi, ideal arayüz, tercih edilecek CPAP modalitesi gibi sorulara cevap bulunmalı ve uygun rehber oluşturulmasını gerekli kılmaktadır. Bunun yanın da oluşturulacak eğitim programları ile MIST/LISA uygulama tercihleri desteklenebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: S.Y., M.Y.Ö., R.Ö., Analiz veya Yorumlama: S.Y., M.Y.Ö., R.Ö., Literatür Arama: M.Y.Ö., R.Ö., Yazan: S.Y., M.Y.Ö., R.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Netw.* 2018;37:169-77.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1:55-9.
3. Lopez E, Gascoïn G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O; French Young Neonatologist Club. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr.* 2013;13:165.
4. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54:1-15.
5. TND Respiratuar Distres Sendromu Tanı ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.
6. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Ten Centre Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:991-6.
7. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al. Surfaktantbehandling af nyfødte med respiratorisk distress-syndrom primært behandlet med nasalt kontinuerligt positivt luftvejstryk. En pilotundersøgelse [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger.* 1992;154:2136-9.
8. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B: Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤ 27 weeks). *Pediatr Anaesth.* 2007;17:364-9.
9. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011;378:1627-34.
10. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103:252-8.
11. Dumpa V, Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin Perinatol.* 2018;42:444-52.
12. Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatr Child Health.* 2017;22:120-4.
13. Dani C, Bertini G, Pezzati M, et al. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2004;113:e560-3.
14. Barkhuff WD, Soll RF. Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology.* 2019;115:411-22.
15. Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M. Nebulizing proactant alfa versus conventional instillation: Ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:348-56.
16. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F313-9.
17. Nord A, Linner R, Miles I, et al. A novel delivery system for supraglottic atomization allows increased lung deposition rates of pulmonary surfactant in newborn piglets. *Pediatr Res.* 2020;87:1019-24.
18. Guthrie SO, Cummings JJ. Not sure? How should we give exogenous surfactant to newborns with RDS? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:14-6.
19. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol.* 2004;24:360-5.
20. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD008311.
21. Brimacombe J, Gandini D, Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:188-90.
22. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol.* 2013;30:201-6.
23. Pinheiro JM, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol.* 2016;36:196-201.
24. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, et al. Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr.* 2018;193:40-46.e1.
25. Bernardo CA, Mariani GL, Virasoro MLÁ, Burgos S, Labanca MJ, Otero P. Surfactant Administration through Laryngeal Mask Airway: A Randomized Controlled Study in Rabbits. *Am J Perinatol.* 2018;35:669-75.

26. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F243-8.
27. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32:228-34.
28. Maiwald CA, Neuberger P, Vochem M, Poets C. QuickSF: A New Technique in Surfactant Administration. *Neonatology.* 2017;111:211-3.
29. Cao ZL, Pan JJ, Shen X, et al. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-an updated meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2020;83:170-9.
30. Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Sci Rep.* 2018;8:8333.
31. Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, Kramer BW, Andriessen P, Niemarkt HJ. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study. *BMC Pediatr.* 2020;20:421.
32. Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update. *Neoreviews.* 2014;15:e275-e85.
33. Bhattacharya S, Read B, McGovern E, da Silva O. High-volume surfactant administration using a minimally invasive technique: Experience from a Canadian Neonatal Intensive Care Unit. *Paediatr Child Health.* 2019;24:313-7.
34. Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F636-42.
35. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F655-9.
36. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, Te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology.* 2016;109:308-13.
37. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F378-83.
38. Jeffreys E, Hunt K, Dassios T, Greenough A. UK survey of less invasive surfactant administration. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F567.
39. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol.* 2019;39:426-32.
40. Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F323-8.
41. De Luca D, Shankar-Aguilera S, Centorrino R, Fortas F, Yousef N, Carnielli VP. Less invasive surfactant administration: a word of caution. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:331-40.
42. Liu HQ, Tong XM, Han TY, et al. [Risk factors for minimally invasive surfactant administration failure in preterm infants with respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22:231-7.
43. Herting E, Kribs A, Härtel C, et al. Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1309-13.
44. Márquez Isidro E, Sánchez Luna M, Ramos-Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34:1919-24.
45. Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants<29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015;219:266-73.
46. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol.* 2019;39:426-32.
47. Öncel MY, Erdevi Ö. A national survey on use of less invasive surfactant administration in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2020;62:787-94.
48. Conlon SM, Osborne A, Bodie J, Marasch J, Ryan RM, Glenn T. Introducing Less-Invasive Surfactant Administration into a Level IV NICU: A Quality Improvement Initiative. *Children (Basel).* 2021;8:580.

İlk Nöbetle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi ve İzlemi

The Evaluation and Follow-up Patients with First Seizure

✉ Hakan SALMAN¹, 📧 Nihal OLGAÇ DÜNDAR²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atıf: Salman H, Olgaç Dündar N. The Evaluation and Follow-up Patients with First Seizure. Forbes J Med 2022;3(1):18-23

ÖZ

Amaç: Farklı nöbet tipleri ve her birine yaklaşım ayrı olduğu için nöbet ile başvuran olguların sınıflandırılması gerekli görülmüştür. Bu amaçla hastanemize ilk kez nöbetle gelen hastalar irdelenmiştir.

Yöntem: Bir yıl boyunca hastanemize ilk kez nöbet geçirme nedeniyle başvuran 1 ay- 18 yaş arası çocuklarda prospektif olarak yürütüldü. Hastane kayıtlarından olguların nöbet tipleri, nedenleri, eşlik eden risk etmenleri, prognozu, hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş, elektroensefalografi kayıtları, beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve uygulanan ilaç tedavileri değerlendirildi. Olgular 6-18 ay klinik ve tedaviye cevap yönünden izlendi.

Bulgular: Çalışmaya 55'i (%39,9) kız toplam 138 olgu dahil edildi. Yaş ortalamaları 41,9±4,3 aydı. Olguların 60'ı (%43,5) febril nöbet, 55'i (%39,9) tetiklenmemiş nöbet, sekizi merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, altısı travma, dördü metabolik problem, dördü ateşin tetiklediği nöbet ve üçü intoksikasyona bağlı nöbet olarak değerlendirildi. Nöbet tekrarı ile yaştan küçük olması (p=0,042) ve erkek cinsiyet arasında (p=0,034) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Elektroensefalografinin patolojik olması (p<0,01) ve nöroradyolojik verilerin patolojik olması (p<0,01) ile de nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Tetiklenmemiş nöbet geçiren 55 olgunun 33'ünde (%60,7) iki ve üzeri tekrar görüldü ve epilepsi kabul edildi. Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda yaştan büyük olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,019).

Sonuç: İlk nöbetle başvuran olgularda nöbet ayırımı yapılması ve ardından olgulara EEG ve gereken tetkikler yapıldıktan sonra tekrarlayan olgulara ilaç başlanması, ilaç yan etkisi ve klinik açıdan olguların takibe alınması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, ilk nöbet, izlem, tedavi

ABSTRACT

Objective: Since management of different seizure types are different, it was deemed necessary to classify the cases presenting with seizures. Patients who admitted to our hospital for the first time with seizures were evaluated.

Methods: The study was conducted prospectively in children aged 1 month-18 years, who admitted to our hospital for the first time of seizures, within a year. We evaluated the cases for the seizure types, causes, accompanying risk factors, prognosis, history, electroencephalography records, brain magnetic resonance imaging findings and drug treatments applied to patients.

Results: A total of 138 cases, 55 (39.9%) female, were included in the study. The mean age of the cases was 41.9±4.3 months. Sixty (43.5%) cases were febrile seizures, 55 (39.9%) untriggered seizures, eight central nervous system infections, six trauma, four metabolic problems, four fever-triggered seizures, and three seizures due to intoxication. There were correlations between seizure recurrence and age less than 72 months (p=0.042), male gender (p=0.034), abnormal electroencephalography (p<0.01) and, abnormal neuroradiological findings (p<0.01). Two or more recurrences were seen in 33 (60.7%) of 55 patients who had unprovoked seizures, and epilepsy was accepted. A statistically significant correlation was found between age over 72 months and seizure recurrence in cases with unprovoked seizures (p=0.019).

Conclusion: It is important to distinguish between seizures in cases presenting with the first seizure, and then to start medication in recurrent cases after EEG and necessary tests are performed, and to follow up the cases in terms of drug side effects and clinical aspects.

Keywords: Child, first seizure, follow-up, treatment

Geliş/Received: 07.09.2021

Kabul/Accepted: 22.11.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Hakan SALMAN,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji
Anabilim Dalı, Hepatoloji ve
Beslenme Bilim Dalı, Isparta,
Türkiye

Tel.: +90 506 291 56 64

✉ salmanhakan983@yahoo.com.tr

ORCID: 0000-0002-4973-0122



GİRİŞ

Serebral nöronların paroksizmal deşarjı sonucu nörolojik işlevlerde geçici bozulmaya nöbet denir. Klinik epileptik deşarjın ortaya çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollara göre değişebilir.¹ Epilepsinin görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %0,5 ile %0,8 arasında değişmektedir.² Sıfır-onaltı yaş arası Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı %0,8 bulunmuştur.³

Aralarında 24 saatten fazla bir süre olacak şekilde iki tetiklenmemiş nöbet oluşmasına epilepsi denir. Bu durum gelecekte nöbet tekrarlarına neden olabilecek beyindeki epileptik bir bozukluğu gösterir. Hastanın değerlendirilmesi nöbet nedenini, anti-epileptik ilaçla tedavi ihtiyacını, tedaviye yanıt potansiyelini ve gelecekteki iyileşme durumunu tahmin etme açısından önemlidir. Nöbete bağlı morbidite ve mortalite, nöbeti kontrol stratejilerinin uygulanmasını gerektirmektedir. Hastaneye başvuran olguların nöbet tiplerinin, sıklığının, genel özelliklerinin ve dirençli nöbet oranlarının bilinmesi hasta yönetiminde çok büyük fayda sağlayacaktır. Her merkezin kendi hasta profilini bilmesi doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar.⁴

Bu çalışmada International League Against Epilepsy (ILAE) 2010'un tanı kriterleri dikkate alınarak, bir yıl süresince çocuk acil ve çocuk nöroloji polikliniğine ilk kez nöbetle başvuran hastaların nöbet tipleri, nöbet nedenleri, eşlik eden risk etmenleri, tekrarları, klinik gidişatı, hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, elektroensefalografi (EEG) kayıtları, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve uygulanan ilaç tedavilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.⁵ Son yayınlanan 2017 yılı ILAE sınıflandırması ile de nedenlerin ve komorbiditelerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Nedenler genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz, immünite aracılığı ile olanlar ve bilinmeyenler diye 6 kategoriye ayrılmıştır. Ayrıca 10 yıl içinde ikiden fazla provoke olmadan tekrarlayan nöbet riski olanlar ya da bir epileptik sendrom (Juvenil miyoklonik epilepsi gibi) tanısı olanlar epilepsi hastası olarak tanımlanmaktadır.⁶

YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ocak-31 Aralık 2010 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji ve Çocuk Acil Polikliniği'ne ilk kez nöbet geçirme nedeniyle başvuran 1 ay-18 yaş arası çocuklar dahil edildi ve çalışma prospektif olarak yürütüldü. Katılan çocukların ailelerine çalışmayla ilgili bilgi verildi ve ailelerinden rızalarına yönelik onam formu alındı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu'ndan çalışma için 12.01.2011 tarih ve 07 no ile etik onay alındı. İlk nöbet ILAE 2010'a göre sınıflandırıldı.⁵ Sınıflamaya göre nöbetler jeneralize ve fokal olarak ikiye ayrıldı. İlk nöbet üzerinden 24 saat geçtikten sonra meydana gelen nöbet, nöbet tekrarı olarak değerlendirildi.

Nöbetle karışacak senkop, uğunma nöbeti, tikler ve hareket bozuklukları gibi durumlar çalışmaya alınmadı. Şüpheli nöbet geçmisi olan, epilepsi tanısı konulan olgular ile ayrı bir değerlendirmeye tabii olan yenidoğan nöbetleri çalışma dışı bırakıldı. ILAE önerisiyle 24 saat içinde birden fazla nöbet geçiren olgular tek nöbet olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi.⁵

Febril nöbet (FN), 6 ila 60 aylık bebeklerde ve çocuklarda görülen, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu olmaksızın ateşin eşlik ettiği nöbetlerdir.⁷ Basit FN 15 dakikadan kısa süren, 24 saat içinde tekrarlamayan, jeneralize karakterde ve nörolojik bulguları olmayan nöbet; komplike FN ise 15 dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özellikler gösteren, postiktal nörolojik bulguları olan nöbet olarak tanımlanır.

Tetiklenmiş nöbet ILAE tarafından metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de enflamatuvar sebeplerle gerçekleşmiş akut santral sinir sistemi hasarı ile yakından ilişkili geçici nöbet olarak tanımlanmaktadır. Tetiklenmemiş nöbet potansiyel bir klinik durumun yokluğunda veya klinik durumla zamansal ilişkinin olmadığı durumlarda meydana gelen nöbetlerdir.⁵

Nöbet semiyolojisine göre olgular basit fokal, jeneralize tonik, jeneralize tonik klonik, atonik, miyoklonik, klonik, sekonder jeneralize şeklinde tanık olan kişilerin anlattıklarına ve sınırlı sayıda hastada video görüntülerine göre ayrıldı. Jeneralize nöbetlerden en sık rastlanan tipi jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Önce hasta kasılır ve yere düşer, bunu tüm vücut kaslarında kasılıp gevşemeler izler. Fokal nöbetler ise vücudun bir bölümünü ilgilendiren lokalize nöbetlerdir.⁵

Olgular en az 6 ay, en fazla 18 ay izlendi. İzlem esnasında epilepsi tanısı alan olgulara anti-epileptik tedavi başlandı. Kullanılan anti-epileptik ilaçlar, ne kadar süre kullanıldığı, dozu, düzenli kullanıp kullanmadığı çalışma süresince takip edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS for Windows 15,0 adlı paket programla gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar p<0,05 olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyo-demografik Özellikleri

Çalışmaya 55'i (%39,9) kız toplam 138 olgu katıldı. Olguların yaş ortalaması 41,9±4,3 aydı. Yüz otuz sekiz olgunun 14'ü

(%10,1) preterm, 22'si (%15,9) düşük doğum tartılı, 32'si (%23,2) doğumda problemi olan (perinatal asfiksi) ve 10'u (%7,2) postnatal öyküsünde nörogelişimsel problemlili hastalardı. Çalışmamızda yaşı 72 aydan küçük olanlarda nöbet tekrarının sık olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,042$). FN geçiren 60 olgunun 28'inde nöbet tekrarı görüldü. İki nöbet geçiren olgu sayısı 13 (%21,7), 3 nöbet ve üzeri geçiren olgu sayısı 15 (%25) olarak bulundu. Erkek cinsiyet ile de nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,034$). Olguların perinatal dönem öykülerinin problemlili olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,476$). Olguların 14'ü (%10,1) preterm, 22'si (%15,9) düşük doğum tartısıyla, 28'i (%20,3) düşük apgarla doğum, 4'ü (%2,9) perinatal asfiksiydi.

Nöbetlerin Sınıflandırılması

Aldığı tanılara göre olguların 60'ı (%43,5) FN, 55'i (%32,9) tetiklenmemiş nöbet, sekizi (%5,8) MSS enfeksiyonu, altısı (%4,3) travma, dördü (%2,9) metabolik problem, dördü (%2,9) ateşin tetiklediği nöbet ve üçü (%2,1) intoksikasyona bağlı nöbet olarak değerlendirildi. MSS enfeksiyonu olan olguların ikisi varisella ensefaliti, altısı bakteriyel meningoensefalit olarak değerlendirildi ve tedavileri uygulandı. Saptanan metabolik nedenlerden ikisi gastroenterite, diğer ikisi de travma ve intoksikasyon sonrası gelişen uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremik nöbetti. Hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı nöbet geçiren bir olgumuzda genetik incelemede hipomagnezemiyle giden TRPM 6 (transient receptor potential ion channels melastatin) gen mutasyonu saptandı.

Nöbet semiyolojisine göre olguların dağılımı Tablo 1'de verildi. Nöbet sürelerine göre olgular değerlendirildiğinde; nöbeti bir dakika süren altı (%4,3), bir-on dakika süren 115 (%83,3), 10-20 dakika süren 12 (%8,7), 20 dakikanın üzerinde olan 2 (%1,4) olgu vardı. Sadece 3 olguda (%2,2) 30 dakikayı geçen nöbet vardı.

Nörogörüntüleme

Olguların tümüne en az bir kez olmak üzere EEG çekildi. İlk nöbet sonrası EEG bulguları patolojik saptanan 33 olgunun (%23,9) 26'sında (%78,8) nöbet tekrarı görüldü. Patolojik EEG bulgusu olarak 22'sinde epileptiform deşarj, 11'inde zemin ritmi yavaşlaması mevcuttu. Verilere göre EEG'nin patolojik olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,01$). Olguların 110'una (%79,7) beyin MRG çekildi, 22'sinde (%20) patolojik beyin MRG bulguları saptandı. On ikisi iskemik gliosis, 5'i miyelizasyon bozukluğu, 2'si araknoid kist, 2'si mezial temporal skleroz ve 1'i diffüz serebral atrofi şeklindeydi. Nöroradyolojik görüntüleme bulguları patolojik olan 22

olgunun (%15,9) 16'sında (%72,7) nöbet tekrarının olduğu görüldü. Nöroradyolojik verilerin patolojik olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,01$).

Tetiklenmemiş Nöbet

Elli beş tetiklenmemiş nöbetin 22'si (%40) tek nöbet, 13'ü (%23,6) iki, 20'si (%36,3) üç ve üstü nöbet geçirdi. İki ve üzerinde nöbeti olan 33 olgu epilepsi olarak kabul edilerek antiepileptik tedavi başladı. Jeneralize EEG bulgusu olan olgulara yaşı iki yaşından küçükse fenobarbital, iki yaşından büyükse valproik asit başlandı. Epilepsi tanısı alan hastaların yaşa göre dağılımı Tablo 2'de verildi. Fokal EEG bulgusu olan olgulara da karbamazepin veya okskarbazepin başlandı. İlaç başlanan 33 olgudan yedisine (%21,2) ikinci antiepileptik tedavi eklendi. İkinci ilaç olarak üç olguya karbamazepin, iki olguya valproik asit, iki olguya da levitirasetam eklendi. Bir hastaya da (%3) 3. antiepileptik olarak topiramet tedavisi eklendi.

Tetiklenmemiş nöbet geçiren 55 hastanın nöbet semiyolojisi Tablo 1'de verildi. Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda yaşı 72 aydan büyük olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,019$). Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda cinsiyet ile nöbet tekrarı arasında ($p=0,437$) ve ailede epilepsi öyküsü ile nöbet tekrarı arasında ($p=0,876$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda patolojik EEG bulgusu ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,001$). Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda beyin MRG bulgularının patolojik olması ile nöbet tekrarı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,039$).

Tablo 1. Olguların nöbet semiyolojine göre dağılımı

	Tüm olgular n=138		Tetiklenmemiş nöbet n=55	
	n	%	n	%
Basit parsiyel	6	4,3	4	7,3
Jenaralize tonik	42	30,4	18	32,7
Jeneralize tonik klonik	49	35,5	9	16,4
Atonik	33	23,9	17	30,9
Miyoklonik	1	0,7		
Klonik	1	0,7	1	1,8
Sekonder jeneralize (kompleks parsiyel sonrası)	6	4,3	6	10,9

Febril Nöbet

Olgularımızın 60'ı FN idi. İlk FN geçirme yaş ortalaması $24,01 \pm 14,7$ aydı. Olguların 18'i (%30) kız, erkek/kız oranı 2,33 bulundu. Kırk iki erkek olgunun 18'inde (%42,8), 18 kız olgunun 10'unda (%55,5) nöbet tekrarı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da kız olgularda nöbet tekrar oranı erkek olgulara göre fazlaydı ($p=0,366$). İlk FN'sini bir yaşın altında geçiren olgu sayısı 13 (%21,7), bir-iki yaş arasında geçiren olgu sayısı 22 (%36,7), iki yaşın üzerinde geçiren olgu sayısı 25 idi (%41,6). Tek FN geçiren olgu sayısı 32 (%53,3), iki FN geçiren olgu sayısı 13 (%21,7), üç ve üzeri FN geçiren olgu sayısı 15 (%25) olarak bulundu.

Enfeksiyon kaynağı olarak 34 olguda (%56,6) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 14 olguda (%23) akut otitis media, 6 olguda (%10) alt solunum yolu enfeksiyonu ilk üç neden olarak saptandı.

Basit FN'li 47 (%78,3), komplike FN'li 13 (%21,7) olgu vardı. Komplike FN'li olguların 1 tanesi febril status (%1,7) olarak kabul edildi. Olguların dokuzu 24 saat içinde tekrarlamasıyla, beşi 15 dakikadan uzun sürmesiyle, biri hem fokal konvülsiyon olması hem de 24 saat içinde tekrarlamasıyla, biri hem 15 dakikadan uzun sürmesi hem de 24 saat içinde tekrarlamasıyla komplike FN tanısı aldı. Basit ve komplike FN'lerin karşılaştırılması Tablo 3'te verildi.

Profilaktik tedavi olarak üç ve üzerinde tekrarlayan FN'si

Yaş (yıl)	Hasta sayısı	%
<1	8	10,9
1-3	4	12,1
3-5	3	9,1
5-11	8	24,2
>12	10	30,3

Tablo 3. Basit ve komplike FN'lerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

		Basit FN n (%)	Komplike FN n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	34 (%81)	8 (%19)	0,452
	Kız	13 (%72,2)	5 (%27,8)	
İlk FN yaşı	<12 ay	11 (%73,3)	4 (%26,7)	0,587
	>12 ay	36 (%80)	9 (%20)	
Ailede FN öyküsü	Var	20 (%83,3)	4 (%16,7)	0,443
	Yok	27 (%75)	9 (%25)	
Ailede epilepsi öyküsü	Var	4 (%80)	1 (%20)	0,925

FN: Febril nöbet

olan 12 hastaya (%20) aralıklı rektal diazepam, 2 hastaya (%3,3) uzun süreli oral fenobarbital, 1 hastaya da (%1,7) oral valproik asit başlandı.

TARTIŞMA

Yirmi dört saatten fazla sürede birden fazla nöbet geçirme epilepsi olarak kabul görmekte, hastanın klinik durumu, EEG sonuçları ilaç tedavisine karar verirken etkili olmaktadır.² Nöbet ve epilepsi arasındaki ayrıma ışık tutmak ve literatür ile sonuçlarımızı karşılaştırıp kendi hasta profilimizi ne şekilde yöneteceğimize yardımcı olması için bu çalışmamızı yaptık. Hamiwka ve ark.'nın⁸ çalışmasında epilepsi olgularında erkek/kız oranı 0,7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bu oranı literatürle uyumlu olarak 0,62 bulduk. Tetiklenmemiş tek nöbetler ile ilgili bir çalışmada hafif erkek üstünlüğü saptanmıştır.⁹ Berg ve Shinnar'ın⁴ çalışmasında da erkek kız oranı eşit bulunmuştur. Bizim olgu serimizde tetiklenmemiş nöbetlerde kız egemenliği mevcuttu (erkek/kız: 0,77). Shinnar ve ark.'nın⁹ tek tetiklenmemiş nöbet geçiren 407 olguluk çalışmasında ilk nöbetini geçirme yaşı ortalama 6,8 yıl, Berg ve Shinnar'ın⁴ çalışmasında ise 5,3 yıl bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak olgularımızda ilk tetiklenmemiş nöbet geçirme yaş ortalaması beş yaş iki ay olarak saptandı.

EEG nöbet tanısında, nöbet sınıflandırmasının yapılmasında ve tedaviye başlama kararını vermede sık kullanılır. Camfield ve ark.¹⁰ çalışmalarında nörolojik bulgularda anomalilik, EEG'de diken dalga bulgusu ve eşlik eden kompleks parsiyel nöbet varlığında nöbet tekrar oranını %96 bulmuşlar. Çalışmamızda da patolojik EEG varlığının nöbet tekrarını istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığını tespit ettik. Etiyolojisi bilinmeyen nöbet şüphesi olan tüm hastalarda EEG yapılmalıdır. EEG nöbetten 24 ila 48 saat sonra, hiperventilasyon/fotik stimülasyon kullanılarak yapılmalıdır. Uyku ve uyanıklık durumlarına dikkat edilmeli çünkü bunlar anormallikleri tespit etme olasılığını artırır.¹¹ Fokal nöbetlerin varlığı, postiktal persistan fokal bulguların olması ve anormal nörolojik muayene durumunda beyin MRG çekilmesi önerilmiştir.¹² Literatürde beyin MRG'de anormal bulgu oranı %14 olarak bildirilmiştir.¹³ Çalışmamızda tetiklenmemiş nöbeti olan tüm olgulara beyin MRG çekildi. Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda patolojik MRG bulgularının olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

İlk tetiklenmemiş nöbet geçiren olgularda yapılan randomize kontrollü çalışmada ilk antiepileptik tedaviden sonra nöbet tekrarında %50 azalma saptanmasına rağmen remisyonda fayda sağlamamıştır.¹⁴ Çocuklarda nöbet tekrarlarının önemi meydana gelebilecek status epileptikus haricinde sosyal nedenlerdir. İlk tetiklenmemiş nöbet sonrası tedavi başlanma kararında nöbetin tekrar riski,

uzun dönem prognoz ve antiepileptik ilaçların mevcut yan etkilerinin değerlendirilip ona göre karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir.¹⁵ Çalışmamızda iki ve üzeri tetiklenmemiş nöbet geçiren toplam 33 olguya ilaç başlandı. İlaç başlanan yedi olguya (%21,2) ikinci antiepileptik tedavi eklendi. İkinci ilaç olarak üç olguya karbamazepin, iki olguya valproik asit, iki olguya da levetirasetam başlandı. Bir hastaya da (%3) 3. antiepileptik olarak topiramet tedavisi verildi.

Çocukluk çağında en sık görülen nöbet FN'dir. Erkek çocuklarda daha fazla görülür. Çalışmalarda erkek/kız oranı 1,3-1,4 olarak bulunmuştur.¹⁶⁻¹⁸ Çalışmamızda ise erkek/kız oranını 2,33 olarak bulduk. FN'ler genellikle 5 ay-6 yaş arasında görülür. Okumura ve ark.'nın¹⁹ çalışmasında yaş aralığı 7-69 ay, Ling'in²⁰ çalışmasında 1-77 ay olarak bulunmuştur. Kölfen ve ark.'nın²¹ bir çalışmasında ilk FN yaşı olguların %25'inde bir yaş altı, %46'sında bir-iki yaş arası, %29'u iki yaşın üstünde tespit edilmiştir. Çalışmamızda yaş aralığı 5-60 ay, ilk FN yaşı olguların %21,7'sinde bir yaşın altında, %36,7'sinde bir-iki yaş arasında ve %41,6'sında ise iki yaşın üzerinde bulundu. Çalışmamızda FN en sık iki yaş altında görüldü ve bu bulgu literatürle uyumlu oldu.

Genetik faktörlerin FN gelişiminde rolleri olduğu bilinmesine rağmen genetik geçiş tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda 1. derece akrabalarda FN öyküsü %16,3-26,6 arasında bulunmuştur.²⁰⁻²² Çalışmamızda FN geçiren olguların akrabalarında FN görülme sıklığı %40 oranında bulundu. FN geçiren olguların ailelerinde epilepsi saptanma yüzdesi normal popülasyondan yüksektir. Çalışmalarda ailede epilepsi öyküsü %7,5-9,7 olarak bildirilmiştir.^{21,23} Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ailede epilepsi öyküsü %8,3 oranında bulundu. Çalışmalarda ateş nedeni olarak ÜSYE %53-54 oranında tespit edilmiştir.^{24,25} Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak ateş nedeni en sık %56,6 ÜSYE tespit edildi. Nöbet özelliklerine göre FN basit ve komplike olarak ikiye ayrılır. Çalışmalarda komplike FN oranını %27,2-35 olarak bulunmuştur.^{26,27} Çalışmamızda komplike FN'li olgularımızın oranı %21,7 idi.

Klinikte hasta değerlendirmesinde EEG çekilmesine karşın EEG'nin FN'de tanı değeri sınırlıdır. Sofijanov ve ark.²⁸ çalışmalarında komplike FN'lerde anormal EEG sıklığının daha fazla olduğu belirtmiştir. Rantala ve ark.²⁹ çalışmalarında hastaların %33'ünde EEG anomalisi saptarken, EEG bulguları olarak basit ve komplike FN'ler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda FN'li tüm olguların EEG'leri normal olarak saptandı.

Birinci derece akrabalarda FN öyküsü, bir yaş altında ilk nöbetini geçirmesi, nöbet öncesinde ateşin kısa süredir var olması ve ilk FN sırasında ateşin düşük derecede olması FN'nin tekrar etme riskini artıran faktörler olarak sıralanmıştır.²³ Çalışmalarda 1. derece akrabalarında FN öyküsü olan çocuklarda tekrar oranını %45,5-52 arasında bildirmiştir.^{29,30} Çalışmamızda birinci derece akrabalarında

FN geçirme öyküsü olan olgularda tekrar oranı %45,8 idi. Verrotti ve ark.²⁷ çalışmasında çoklu nöbet tekrarının ilk FN yaşı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. İlk FN'sini doğumdan sonraki 24 ayda geçiren çocuklarda tekrar %22 oranında görülürken, bir yaşından sonra geçirenlerde bu oran %4 olarak bulunmuştur. Berg ve ark.³¹ çalışmasında ilk FN'si bir yaş altında geçirenlerde tekrar oranını %39,2, bir yaş üstünde geçirenlerde %29,6 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ilk FN geçirme yaşı 12 ay altında olan olgularda tekrar oranı %40 saptandı.

FN'de her olguya tedavi verilmeyip, tedavi özellikli hastalarda gündeme gelmektedir. Kompleks FN'de antiepileptik ilaçlarla uzun süreli rutin profilaksi önerilmez. Düzenli profilaktik benzodiazepam tedavisine rağmen uzun süredir varolan ve tekrarlayan FN'lerde antiepileptik ilaç kullanımı düşünülebilir.³² Mabelle ve ark.'nın³³ plasebo kontrollü profilakside uzun süreli fenobarbital ve valproatın kullanıldığı çalışmasında fenobarbital alan grupta %19, valproat alanda %4,5, plasebo alan grupta %35 nöbet tekrarı bulunmuştur. Çalışmamızda fenobarbital alan hasta sayısı yeterli olmadığı için bu açıdan değerlendirmeye alınamadı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlı yanları nöbet tipleri ile ilgili verilerin ailelerin tariflerinden elde edilmesi ve araştırmanın yapıldığı tarih itibarıyla ilk nöbetin altta yatan nedenlerini saptamaya yönelik kısıtlı kaynak ve bilgiye sahip olmamızdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, tüm olgularımızda yaşı 72 aydan küçük olması, nöroradyolojik verilerin ve EEG'nin patolojik olması ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Tetiklenmemiş nöbeti olan olgularda ise yaşı 72 aydan büyük olması, patolojik beyin MRG ve EEG bulgusu ile nöbet tekrarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Epilepsi tanısında öykü, fizik muayene, EEG, nörogörüntüleme önemlidir. İlk nöbetle başvuran olgularda nöbet sınıflamasının doğru yapılması, etiolojinin araştırılması, epilepsi tanısı alan hastalara ilaç başlanması, ilaç yan etkisi ve klinik açıdan olguların takibe alınması önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu'ndan 12.01.2011 tarih ve 07 no ile etik onay alındı.

Hasta Onayı: Katılan çocukların ailelerine çalışmayla ilgili bilgi verildi ve ailelerinden rızalarına yönelik onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.O.D., Konsept: N.O.D., Dizayn: N.O.D., Veri Toplama veya İşleme: H.S., Analiz veya Yorumlama: N.O.D., H.S., Literatür Arama: H.S., Yazan: H.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.
2. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:433-43.
3. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol*. 2004;19:271-4.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-72.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21.
7. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127:389-94.
8. Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia*. 2007;48:1062-6.
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98:216-25.
10. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JA, Fung T, Garner B. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology*. 1985;35:1657-60.
11. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*. 2012;86:334-40.
12. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (summary statement). American College of Emergency Physicians, American Academy of Neurology, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Neuroradiology. *Ann Emerg Med*. 1996;28:114-8.
13. Maytal J, Krauss JM, Novak G, Nagelberg J, Patel M. The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in the emergency department. *Epilepsia*. 2000;41:950-4.
14. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1997;49:991-8.
15. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology*. 1993;43:478-83.
16. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2004;30:316-9.
17. Knudsen FU. Febrile seizures--treatment and outcome. *Brain Dev*. 1996;18:438-49.
18. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi*. 1995;30:116-21.
19. Okumura A, Ishiguro Y, Sofue A, et al. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain Dev*. 2004;26:241-4.
20. Ling SG. Febrile convulsions: acute seizure characteristics and anti-convulsant therapy. *Ann Trop Paediatr*. 2000;20:227-30.
21. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:667-71.
22. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia*. 1996;2:28-33.
23. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002;17(Suppl):S44-52.
24. Hirtz DG. Febrile seizures. *Pediatr Rev*. 1997;18:5-8; quiz 9.
25. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience. *Trop Doct*. 2000;30:25-7.
26. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic" epilepsy? *Epilepsia*. 1996;37:701-8.
27. Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8:131-4.
28. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992;33:52-7.
29. Rantala H, Uhari M, Tuokko H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. *J Pediatr*. 1990;116:195-9.
30. van Esch A, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Derksen-Lubsen G, Habbema JD. Family history and recurrence of febrile seizures. *Arch Dis Child*. 1994;70:395-9.
31. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992;327:1122-7.
32. Aguirre-Velázquez C, Hurtado AH, Ceja-Moreno H, et al. Clinical guideline: febrile seizures, diagnosis and treatment. *Rev Mex Neuroci*. 2019;20:97-103.
33. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions--a randomized therapeutic assay: sodium valproate, phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics*. 1984;15:37-42.

Conceiving During the COVID-19 Pandemic: Assessing Quality of Life and Perceived Stress Status

COVID-19 Pandemi Döneminde Gebe Olmak: Yaşam Kalitesi ve Algıladıkları Stres Durumunun Değerlendirilmesi

© Serpil ÇETİN¹, © Gürkan KARADAĞ²

¹İzmir Bakırçay University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, İzmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Emergency; İzmir Bakırçay University Graduate School of Education, Internal Medicine Nursing, İzmir, Turkey

Cite as: Çetin S, Karadağ G. Conceiving During the COVID-19 Pandemic: Assessing Quality of Life and Perceived Stress Status. Forbes J Med 2022;3(1):24-31

ABSTRACT

Objective: This descriptive and cross-sectional study was conducted online to determine the quality of life and stress level experienced by pregnant women during the Coronavirus disease-2019 pandemic.

Methods: The sample of the study consisted of 189 pregnant women. Personal Information Form, Perceived Stress Scale (PSS) and SF-36 Quality of Life Scale were used to collect data. The data were collected through the social media groups created by the pregnant women after obtaining permission from the group administrators.

Results: It was found in the study that the variables affecting the PSS score were especially age and the region of residence and the changes in other socio-demographic findings, obstetric characteristics and income did not make a significant difference in the PSS score.

Conclusion: The study emphasized the importance of investigating the effects of socio-demographic, socio-economic, and obstetric variables on quality of life and perceived stress level.

Keywords: COVID-19, pregnancy, perceived stress, quality of life

ÖZ

Amaç: Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu araştırma, Koronavirüs hastalığı-2019 pandemi döneminde gebelerin yaşadığı yaşam kalitesi ve stres düzeyinin belirlenmesi amacıyla çevrimiçi ortamda yürütüldü.

Yöntem: Araştırmanın örneklemini 18 yaşından büyük, yüksek riskli gebe olmayan, aktif gebeliği bulunan, Türkçe okuma yazma bilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden gebeler arasından, 189 gebe oluşturdu. Verilerin toplanmasında Birey Tanıma Formu, Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ) ve SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanıldı. Veriler gebelerin oluşturduğu sosyal medya grupları aracılığıyla grup yöneticilerinden izin alındıktan sonra toplandı.

Bulgular: Çalışmada ASÖ puanını etkileyen değişkenlerin özellikle yaş ve yaşanılan bölge olduğu, diğer sosyo-demografik bulgular ile obstetrik özellikler ve gelir durumundaki değişikliğin ASÖ puanında anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışma sonucunda bulguların, sosyo-demografik, sosyo-ekonomik ve obstetrik değişkenlerin yaşam kalitesine ve algılanan stres düzeyine etkisinin incelenmesinin önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, gebelik, algılanan stres, yaşam kalitesi

Received/Geliş: 03.11.2021

Accepted/Kabul: 03.12.2021

Corresponding Author/
Sorumlu Yazar:

Serpil ÇETİN MD,

İzmir Bakırçay University Faculty
of Health Sciences, Department of
Nursing, İzmir, Turkey

Phone: +90 539 463 94 02

✉ serpilabali@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0922-7060



INTRODUCTION

During pregnancy, women tend to experience major emotional changes and mental health problems, along with frequent fatigue and physical discomfort.¹ Psychological problems are reported to be common in pregnant women and the prevalence of these problems is higher than the general adult population.² The most common of these psychological problems is stress. Woods et al.³ (2009) reported this rate as 84%. Studies have shown that experiencing one or more psychological disturbances during pregnancy, related to depression, quality of life, anxiety, or perceived stress, is associated with an increased overall risk of prematurity.^{1,4,5} Experiencing a natural disaster or emergency during pregnancy causes negative mother-infant relationship such as premature birth, low birth weight, slowdown in infant development and mood disorders.⁶⁻¹⁰

The World Health Organization (WHO) declared the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak a pandemic on March 11, 2020.¹¹ COVID-19, a public health crisis, creates anxiety and psychological effects on people.¹² Studies have shown that epidemics impact people's mental health, can cause new psychiatric symptoms or aggravate previous mental illnesses.¹³ Pregnant women are at a potentially high risk of adverse outcomes during the pandemic due to increased pregnancy-specific concerns.¹⁴ The general population experience most of the concerns regarding the psychological effects of the COVID-19 pandemic.¹⁵⁻¹⁸ Pregnant women are considered as a uniquely vulnerable group due to their at-risk immunological functions, altered physiology, and susceptibility to infections.¹⁹ Psychological disorders, which are prevalent during pregnancy, may increase with major events such as health crises and natural disasters.²⁰

When the deterioration of psycho-social health during pregnancy continues in the postpartum period, the risk of adverse effects in the child's future increases. These negative effects include problems in establishing a bond between the mother and the infant, retardation in growth, delay in motor and language development, emotional development disorders and behavioral problems.²¹ So, it is critical to identify the psychological changes of the mother during pregnancy and to protect her well-being and the physiological changes.²²

Therefore, this study will contribute to the literature on identifying the stress and quality of life perceived by pregnant women during COVID-19 pandemic. Additionally, the obtained data will shed light on future studies by bringing a new perspective on the holistic care of pregnant women.

METHODS

The universe in this descriptive and cross-sectional research consisted of pregnant women with active pregnancy during the COVID-19 pandemic. The sample consisted of pregnant women who agreed to participate in the study between June and September 2020, who were older than 18 years old, without high-risk pregnancies, who had active pregnancy and who could read and write in Turkish. Sample calculation was not used in determining the sample size. Research data were collected online because of the declaration of a pandemic by the WHO in March 2020. The sample of the study consisted of 189 pregnant women. To collect data online, permission was obtained from the administrators of the social media groups created by the pregnant women and the questionnaire forms were shared in these groups. Pregnant women who agreed to participate in the study were asked to fill in the Personal Information Form, Perceived Stress Scale (PSS) and Short Form-36 (SF-36) Quality of Life Scale.

For the study, approval was obtained from a state İzmir Bakırçay University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (date: 19.06.2020, decision no: 03, research no: 30) and the study was conducted on social media. Consent was obtained from the pregnant women included in the study. Additionally, permission was obtained from the Scientific Research Platform of the Ministry of Health to conduct the study.

Measures

Personal Information Form, PSS and SF-36 Quality of Life Scale were used to collect research data.

The Personal Information Form included questions about the socio-demographic characteristics (age, educational status, obstetric history, place of residence) of pregnant women who participated in the study.

PSS was developed by Cohen et al. (1983).²³ Consisting of 14 items, the PSS was designed to measure how stressful some situations are perceived in one's life. Participants rank each item on a 5-point Likert-type scale ranging from "Never (0)" to "Very often (4)." Seven of the items with positive statements were scored in reverse. PSS-14 scores range from 0 to 56 and a high score indicates an excess of stress perception. The scale has 2 sub-dimensions: insufficient self-efficacy and perception of stress/discomfort. The Turkish reliability and validity study of the PSS was conducted by Eskin et al.²⁴

SF-36 Quality of Life Scale was developed and introduced by Rand Corporation in 1992 to assess the state of two main aspects of health: Physical and mental. The scale consists of 36 items and measures 8 dimensions: Physical functioning (10 items), social functioning (2 items), role

limitations (physical) (4 items), role limitations (emotional) (3 items), mental health (5 items), energy/vitality (4 items), bodily pain (2 items) and general health perceptions (5 items). The items were ranked with a Likert type scale (3 and 6 points) other than Items 4 and 5, which are answered as yes or no.²⁵ The sections assessing physical and mental health are separately scored from 0 to 100, with lower scores representing severe impairment and higher scores representing better quality of life functions. The SF-36 Turkish reliability and validity study of SF-36 was performed by Koçyiğit et al.²⁶

Statistical Analysis

The data obtained from the research were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows 20.0 package program. Personal information about pregnant women was provided as numbers, percentages and means. Independent sample t-test, one-way ANOVA, and Spearman correlation analysis were used for variables with a normal distribution, while Mann-Whitney U test and Pearson correlation analysis were used for variables without normal distribution. $P < 0.05$ was considered statistically significant for all results.

RESULTS

The mean age of the pregnant women participating in the study was 29.62 ± 5.77 and the mean week of gestation was 27.02 ± 8.71 . Approximately half (42.3%) of the cases participating from every region of Turkey were between the ages of 26-30, 84.7% were high school graduates and 47.6% were not employed. Most pregnant women (77.2%) lived in a city center and half of the pregnant women (54.5%) assessed their income as being equal to their expenses. 91% of pregnant women did not have a chronic disease. Almost all the pregnant women (94.2%) did not smoke. The rate of pregnant women who reported experiencing constant anxiety was 16.4% and the rate of those who reported experiencing frequent anxiety was 40.7%. 55.6% of the pregnant women were multigravida and nearly half (46.6%) were nullipara 73% did not have a history of miscarriage. 73% of them had planned pregnancies and 61.9% were in their 3rd trimester and 33.9% were in their 2nd trimester.

The PSS scores of the participating pregnant women were 12.00 ± 2.34 (minimum: 4-maximum: 18) in the perceived stress sub-scale and 30.11 ± 5.84 (minimum: 11-maximum: 45) in perceived insufficient self-efficacy sub-scale with a mean total scale score of 42.11 ± 8.01 (minimum: 15-maximum: 62).

Physical functioning, role limitations (physical), bodily pain, general health perceptions, energy/vitality, social functioning, mental health and role limitations (emotional) scores of the pregnant women participating in the study according to the SF-36 Quality of Life Scale were as

follows: 37.06 ± 25.26 , 35.31 ± 25.77 , respectively, 65.56 ± 19.96 , 60.58 ± 17.40 , 53.57 ± 19.11 , 49.40 ± 25.63 , 35.62 ± 45.22 , and 59.23 ± 18.83 .

The comparison of the socio-economic status of the pregnant women and the SF-36 Quality of Life Scale scores shows that the physical health score was lower in the group aged 35 and older, the mental health score was lower in the 21-25 age group, but there was no statistically significant difference between them ($p > 0.05$). Based on the education levels of the participants, the physical health and mental health sub-dimension scores were lower in the group, which graduated from the primary school group and there was no statistically significant difference between them ($p > 0.05$). The status of employment did not make any difference according to the sub-dimensions of the quality-of-life scale ($p > 0.05$), on the other hand, the mean physical health score of pregnant women who received less income than their expenses was 43.25 ± 15.94 and the mean score of those who received more income than expenses was 55.10 ± 18.15 ; with a statistically significant difference between the two ($p = 0.013$).

Comparing the obstetric characteristics of the pregnant women with the SF-36 Quality of Life Scale scores shows that the physical health and mental health scores of those with their first pregnancy were higher than those of multigravidas and the difference between mental health and the number of pregnancies was statistically significant ($p = 0.037$). As the number of births increased, physical health and mental health scores also increased. A statistically significant difference was found between mental health and the number of births ($p = 0.001$) and the quality of life score of those with planned pregnancies was higher than those who did not plan their pregnancy, with a significant difference between mental health and planned pregnancy ($p = 0.046$). As the gestational weeks of the pregnant women increased, the mean quality of life score decreased, and there was a statistically significant difference between the mean mental health score and the trimesters ($p = 0.046$) (Table 1).

Comparison of the PSS scores and obstetric characteristics of the pregnant women demonstrates that the mean PSS score of nullipara women was higher than that of primipara and multipara, that the mean PSS total score decreased as the number of children increased, that the PSS mean total score of those with planned pregnancies was higher and that the PSS mean total score of those in the first trimester of pregnancy was higher than that of the pregnant women in 2nd and 3rd trimesters, although this difference was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 1).

It was concluded that only 3.4% of the pregnant women participating in the study had COVID-19 and 39.7% of them

had an acquaintance or a relative diagnosed with COVID-19. It was identified that the mental and physical health quality of life mean scores were lower in pregnant women who had the disease themselves or whose relatives were positive for COVID-19. There was a statistically significant difference between having the disease and mental health ($p \leq 0.05$), and having an acquaintance or a relative diagnosed with COVID-19 and mental health ($p = 0.000$) (Table 2), 46.6% of the women participating in the study reported a decrease in their income during COVID-19 Pandemic period. Those who reported a decrease in their income had lower SF-36 Quality of Life Scale Physical Health and Mental Health mean scores than those who stated that their income did not change (51.9%) or that their income increased (1.6%). The statistical analysis pointed to a statistically significant difference between these in both sub-dimensions (physical health $p = 0.023$; mental health $p = 0.001$) (Table 2).

When the PSS mean total score of the women participating in the study was compared with the factors related to their COVID-19 status, it was found that those who had COVID-19 and had acquaintances or relatives diagnosed with COVID-19 obtained higher PSS mean total scores with no statistically significant difference between them ($p > 0.05$) (Table 2).

Comparison of pregnant women’s SF-36 Quality of Life Scale and PSS sub-dimensions and total scores with Pearson Correlation shows a weak, negative and significant relationship ($r = -0.153$, $p = 0.035$) between perceived

stress/distress and physical health component; a weak and significant relationship ($r = -0.265$, $p = 0.000$) between perceived insufficient self-efficacy and physical health component; a weak and significant relationship ($r = -0.229$, $p = 0.002$) between perceived insufficient self-efficacy and mental health and a weak and significant relationships ($r = -0.198$, $p = 0.006$) between PSS total score and physical health component (Table 3).

DISCUSSION

Despite intensive research on COVID-19 at this time of the pandemic, there are still many unknown aspects for pregnant women. Although reports from around the world suggest high symptoms of depression and anxiety among pregnant women during the COVID-19 pandemic, the exact prevalence and influencing factors are not fully known. This study, which was planned in line with this fact, investigated pregnancy-related issues during the COVID-19 pandemic and tried establishing the levels of perceived stress and quality of life.

As a main finding, it was reported that PSS mean total scale score was quite high in this study compared to the literature (42.11 ± 8.01) although only 3.2% of the study participants had COVID-19. In their study in Iran, Masjoudi et al.²⁷ (2021) found the PSS mean score to be 31.16 [standard deviation (SD): 7.65]. A study conducted in China concluded similar to this study with a PSS mean score of 35.21 (SD: 7.58).²⁸ The studies conducted before the pandemic in Turkey

Table 1. Comparison of obstetric characteristics of pregnant women according to PSS and SF-36 scale

Characteristic	n	%	Physical	Mental	PSS
			Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Number of pregnancy					
Primigravida	84	44.4	51.51±9.36	52.54±22.00	6.00±1.20
Multigravida	105	55.6	49.12±9.89	46.69±18.43	5.99±1.01
			0.453*	0.037*	0.377*
Number of births					
Nullipara	88	46.6	48.18±9.61	43.25±18.53	44.28±6.62
Primipara	70	37.0	47.43±9.94	50.92±17.81	41.66±8.35
Multipara	31	16.4	57.81±5.69	78.28±16.17	36.52±13.79
			0.47**	0.001**	0.149**
Number of children					
None	89	47.1	48.26±9.69	43.64±18.50	43.10±7.88
1	71	37.6	48.37±10.34	52.70±18.43	43.95±7.21
2 or more	29	15.3	58.43±3.09	88.45±5.00	41.14±9.52
			0.164**	0.001**	0.47**
Planned pregnancy					
Yes	138	73.0	51.20±9.76	51.34±21.00	38.36±25.59
No	51	27.0	45.37±7.92	44.35±17.59	33.52±24.23
			0.154**	0.046*	0.244*
Pregnancy/weeks					
12 weeks or less	8	4.2	52.50±12.08	53.65±20.79	47.25±4.89
13- 24 weeks	64	33.9	51.45±8.95	54.18±21.13	42.42±10.14
25-40 weeks	117	61.9	48.44±9.71	46.59±19.48	43.23±6.43
			0.091**	0.046**	0.256**

*Student’s t-test, **One-way ANOVA.

SD: Standard deviation, PSS: Perceived Stress Scale, SF-36: Short Form-36

Table 2. Comparison of pregnant women’s COVID-19 factors according to PSS and SF-36 scale

Factor	n	%	Physical	Mental	PSS
			Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Diagnosed with COVID-19					
No	183	96.8	49.73±9.50	49.73±20.54	42.98±7.90
Yes	6	3.2	46.56±13.85 0.211*	41.20±9.93 0.040*	47.66±5.00 0.344*
COVID-19 in a relative					
No	114	60.3	51.22±9.52	52.43±21.97	42.31±8.53
Yes	75	39.7	47.20±9.35 0.744*	44.93±16.69 0.000**	44.37±6.57 0.059*
Change in income					
No, there was no change.	98	51.9	49.81±10.16	54.66±21.04	43.84±7.57
Yes, my income has decreased.	88	46.6	48.94±8.60	43.50±17.52	42.36±8.05
Yes, my income has increased.	3	1.6	63.95±12.62 0.028**	54.16±33.35 0.001**	42.33±12.50 0.434**
Change in routine checks					
No	54	28.6	50.29±10.14	46.64±19.64	43.20±7.88
Yes	135	71.4	48.12±8.63 0.082*	52.48±20.65 0.453*	42.55±7.85 0.564*
Failure to have screening tests					
No	169	89.4	50.16±9.56	49.17±20.55	43.20±7.88
Yes	20	10.6	47.97±9.38 0.437*	51.46±21.00 0.780*	42.55±7.85 0.79*

*Student’s t-test, **One-way ANOVA.
 COVID-19: Coronavirus disease-2019, SD: Standard deviation, PSS: Perceived Stress Scale, SF-36: Short Form-36

had similar findings to this study and the perceived stress level during pregnancy was found to be 42.62±5.01 in the studies of Alkin and Beydağ²⁹ with women with three or more pregnancies before the pandemic (2018). These results show that the perceived stress of pregnant women in Turkey is generally high.

This study concluded that the PSS score was lower in the 21-25 age group with a highly significant statistical difference between the age groups (p=0.000) while education status, employment status and income status did not make any difference in the PSS total score. Similar to the current study, Ceulemans et al.³⁰ (2021) also reported that the level of stress decreased with age. Unlike our study, Jiang et al.²⁸ revealed that age did not make a difference in stress levels and education status and employment status were the socio-demographic variables that affected the PSS scores the most. This result shows that the level of stress differs according to country and place of residence, because in this study, the PSS mean total score of the pregnant women residing in the city center was higher than those living in the districts and villages, with a statistically significant difference (p=0.000). Likewise, a study by Jiang et al.²⁸ during the pandemic reported that those living in urban areas had higher perceived stress than those living in rural areas. This result may be related to experiencing higher levels of stress by pregnant women in relation to a higher chance of infection with the virus due to the larger population sizes in the city centers. This study found that education status, employment status and income status did not make any difference in the PSS total score. However, Jiang et al.²⁸ reported that the stress score increased as the

Table 3. PSS and SF-36 correlation

PSS	Analysis	Physical health	Mental health
Perceived stress/distress	r p	-0.153 0.035	-0.090 0.216
Perceived insufficient self-efficacy	r p	-0.265 0.000	-0.229 0.002
PSS total	r p	-0.198 0.006	-0.132 0.070

r: Pearson correlation, PSS: Perceived Stress Scale, SF-36: Short Form-36

education level increased. In this study, most women had high perceived stress scores, suggesting that this difference did not make a significant difference.

Kuppermann et al.³¹ (2021) evaluated perceived stress among low-income pregnant women and found that obstetrical characteristics such as gestational week and parity number affected the perceived stress score, however, in the president study, gestational week, parity and gravida did not affect the perceived stress score. Contrary to this finding, obstetric characteristics affect the perceived stress level in studies conducted before the COVID-19 epidemic.³² Hence, the finding that the variables whose effects have been previously demonstrated do not affect perceived stress anymore may just be an indicator of how much stress this epidemic, which is new for the whole world, has created on pregnant women. Again, the comparison of COVID-19 status factors and PSS scores shows no difference between the groups and this finding may be closely related to the high PSS mean scores in all groups.

Medina-Jimenez et al.³³ (2021) found a significant increase in stress levels in the last trimester of pregnancy compared to the first trimester. However, in this study, the stress score in the last 3 months of pregnancy was lower compared to the stress score in the first trimester. The reason for this result may be the low number of pregnant women in the first trimester (n=8).

The significant decrease in the physical and mental health component scores of the SF-36 Quality of Life Scale for pregnant women whose incomes decreased due to COVID-19 epidemic is another striking finding. The physical health component score was 49.62 (± 9.63), and the mental health component score was 49.46 (± 20.33) in this study. In their study with pregnant women mostly living in the USA and Ireland, Pope et al.³⁴ (2021) obtained much lower scores compared to our study: The physical health component score, 44.25 (± 9.17) and the mental health component score, 42.49 (± 11.30), respectively. In a study conducted in Iran, the physical health component score was found to be 69.95 \pm 12.62, and the mental health component score was 67.31 \pm 13.53, pointing to higher scores compared to this study.³⁵ Hence, the region and/or country of residence affects the quality of life.

According to this study, while the number of births and the number of children did not make a difference in the physical health component for pregnant women, these factors somehow affected their mental health component score. This result was an indication that the quality of life scores increased as the experience of pregnant women increased. Again, the mental components of the quality of life of pregnant women in the third trimester were significantly lower during the pandemic. The unpredictable future due to the approaching birth and the fear of the baby's health was considered as the possible reasons for this outcome. The study results followed findings reported by Lau and Yin³² (2011), who investigated mental health and quality of life in Hong Kong residents during the Severe acute respiratory syndrome outbreak.

It was found that the decrease in income during the pandemic period negatively affected both physical and mental health components of the study sample. As in the whole world, the economic problems experienced in Turkey appeared as a variable that reduced the quality of life for pregnant women. This finding once again emphasizes the necessity that countries should be ready economically for possible epidemics.

The significant point regarding the income status is related to the fact that while almost half of the women (46.6%) stated that their income status decreased due to COVID-19, the decrease in income status did not change their stress levels, contrary to the limited number of studies³⁶ which

investigated such relationships. Since income status is an important variable to be considered for future studies, the reason why pregnant women who experienced income loss had no change in their stress levels should be questioned in more detail.

It was concluded that as the participating pregnant women's perceived stress score increased, their SF-36 quality of life physical and mental health component scores decreased and there was a significant difference between perceived stress and the physical health component. This result, which is similar to the literature,³⁴⁻³⁷ once again demonstrated the importance of managing the stress experienced by pregnant women.

Study Limitations

Since this study was conducted in an online environment, the women who did not use the internet and social media were excluded and this fact is considered a limitation in terms of adequate representation of the sample. This limitation may reduce the generalizability of the results. However, the study findings provide important insights into the impact of the epidemic on pregnant women and provide a compelling basis for further systematic research in this area.

Studies that thoroughly investigate women who experience economic difficulties are critical in this sense. The adverse effects and inequalities related to both stress and quality of life have increased with the pandemic. More studies are needed to evaluate the maternal and fetal risks that may occur because of the pandemic and its negative effects.

CONCLUSION

This study contributes to our understanding of the perceived stress, quality of life and relevant factors that affect pregnant women during COVID-19 pandemic. Providing information about which pregnant women are more stressed and that pregnant women have a lower quality of life is of critical importance for the health of pregnant women and the infants during the pandemic that affects the whole world and includes global challenges. The study findings emphasize the importance of examining the effects of socio-demographic, socio-economic, and obstetric variables on quality of life and perceived stress levels.

The studies conducted in Turkey reported quite high PSS scores compared to the literature. More studies should be conducted and these issues should be investigated in depth to conclude whether perceived stress is related to pregnant women's individual obstetric characteristics or it is related to environmental, social and political reasons. Stress experienced during pregnancy affects birth and

neonatal outcomes. Therefore, support services should be strengthened to relieve the stress experienced by pregnant women. Specific information targeting pregnant women should be provided through both health institutions and social media platforms. Such services can be an effective way to alleviate difficulties and provide epidemic preparedness and medical response. Nurses, one of the occupational groups that will provide this service, should design training programs for stress management during pregnancy and provide relaxation training to reduce perceived stress. Information packages should be prepared and used in training. This training will not only benefit women but also their families.

In this study, the PSS score was found to be higher than almost all studies conducted before and during the pandemic. Therefore, the findings should be interpreted with caution. To better understand the mechanisms that determine maternal stress perceptions, further studies are needed on the psychological and sociological underpinnings of activity during pregnancy.

Acknowledgments

The authors highly appreciate the participation of women who have made a valuable contribution to the study's success.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study were approved by the İzmir Bakırçay University of Local Ethics Committee date: 19.06.2020, decision no: 03, research no: 30).

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.Ç., G.K., Design: S.Ç., Data Collection or Processing: S.Ç., G.K., Analysis or Interpretation: S.Ç., G.K., Literature Search: S.Ç., G.K., Writing: S.Ç., G.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*. 2015;28:179-93.
2. Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210:315-23.
3. Woods SM, Melville JL, Guo Y, Fan MY, Gavin A. Psychosocial stress during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:61.e1-7.
4. Da Costa D, Dritsa M, Larouche J, Brender W. Psychosocial predictors of labor/delivery complications and infant birth weight: a prospective multivariate study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2000;21:137-48.
5. Chang SR, Kenney NJ, Chao YM. Transformation in self-identity amongst Taiwanese women in late pregnancy: a qualitative study. *Int J Nurs Stud*. 2010;47:60-6.
6. Glynn LM, Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Chicz-Demet A, Sandman CA. When stress happens matters: effects of earthquake timing on stress responsiveness in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:637-42.
7. Lee C. Intergenerational health consequences of in utero exposure to maternal stress: evidence from the 1980 Kwangju uprising. *Soc Sci Med*. 2014;119:284-91.
8. Field T. Prenatal anxiety effects: A review. *Infant Behav Dev*. 2017;49:120-8.
9. Ibrahim SM, Lobel M. Conceptualization, measurement, and effects of pregnancy-specific stress: review of research using the original and revised Prenatal Distress Questionnaire. *J Behav Med*. 2020;43:16-33.
10. Brooks SK, Weston D, Greenberg N. Psychological impact of infectious disease outbreaks on pregnant women: rapid evidence review. *Public Health*. 2020;189:26-36.
11. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
12. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*. 2020;395:e37-8.
13. Hall RC, Hall RC, Chapman MJ. The 1995 Kikwit Ebola outbreak: lessons hospitals and physicians can apply to future viral epidemics. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:446-52.
14. Corbett GA, Milne SJ, Hehir MP, Lindow SW, O'connell MP. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;249:96-7.
15. El-Zoghby SM, Soltan EM, Salama HM. Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health and Social Support among Adult Egyptians. *J Community Health*. 2020;45:689-95.
16. Ma ZF, Zhang Y, Luo X, et al. Increased stressful impact among general population in mainland China amid the COVID-19 pandemic: A nationwide cross-sectional study conducted after Wuhan city's travel ban was lifted. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:770-9.
17. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33:e100213.
18. Zhang Y, Ma ZF. Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health and Quality of Life among Local Residents in Liaoning Province, China: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2381.
19. Dashraath P, Wong JLL, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:521-31.
20. Wu Y, Lu YC, Jacobs M, et al. Association of Prenatal Maternal Psychological Distress With Fetal Brain Growth, Metabolism, and Cortical Maturation. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e1919940.

21. Koyuncu SB, Dereli Yılmaz S. Son trimester nullipar gebelerde bazı sosyo-demografik ve obstetrik özelliklerin psikososyal sağlık düzeyine etkisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2015;31:53-66.
22. Şahin P. Gebelikte Depresyon ve Anksiyete Belirti Düzeyleri ve İlişkili Faktörler. Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Mersin Üniversitesi. 2015; Mersin.
23. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385-96.
24. Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, Dereboy Ç. Algılanan Stres Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Güvenilirlik ve Geçerlilik Analizi. *New/Yeni Symposium Journal*. 2013;51:132-40.
25. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
26. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş AK. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-6.
27. Masjoudi M, Aslani A, Seifi M, Khazaeian S, Fathnezhad-Kazemi A. Association between perceived stress, fear and anxiety of COVID 19 with self-care in pregnant women: a cross-sectional study. *Psychol Health Med*. 2022;27:289-300.
28. Jiang H, Jin L, Qian X, et al. Maternal Mental Health Status and Approaches for Accessing Antenatal Care Information During the COVID-19 Epidemic in China: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2021;23:e18722.
29. Alkin ED, Beydağ KD. Relationship between perceived stress level and self-perception level of women who had three or more pregnancies, *J Psychiatric Nurs*. 2020;11:228-38.
30. Ceulemans M, Foulon V, Ngo E, et al. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic-A multinational cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:1219-29.
31. Kuppermann M, Blebu B, Fontenot J, et al. 653 Perceived stress among low income pregnant women in during the COVID-19 pandemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:S410-1.
32. Lau Y, Yin L. Maternal, obstetric variables, perceived stress and health-related quality of life among pregnant women in Macao, China. *Midwifery*. 2011;27:668-73.
33. Medina-Jimenez V, Bermudez-Rojas ML, Murillo-Bargas H, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on depression and stress levels in pregnant women: a national survey during the COVID-19 pandemic in Mexico. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020:1-3.
34. Pope J, Olander EK, Leitao S, Meaney S, Matvienko-Sikar K. Prenatal stress, health, and health behaviours during the COVID-19 pandemic: An international survey. *Women Birth*. 2021:S1871-5192(21)00043-3.
35. Mirzaei N, Jahanian Sadatmahalleh S, Bahri Khomami M, Moini A, Kazemnejad A. Sexual function, mental health, and quality of life under strain of COVID-19 pandemic in Iranian pregnant and lactating women: a comparative cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19:66.
36. Whitaker KM, Hung P, Alberg AJ, Hair NL, Liu J. Variations in health behaviors among pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Midwifery*. 2021;95:102929.
37. Dule A, Hajure M, Mohammedhussein M, Abdu Z. Health-related quality of life among Ethiopian pregnant women during COVID-19 pandemic. *Brain Behav*. 2021;11:e02045.

Evaluation of the Risk and Prevalence of Malnutrition in Patients Hospitalized in Pediatric Neurology Clinic Applies STRONGkids

STRONGkids Uygulayarak Çocuk Nörolojisi Kliniğinde Yatan Hastalarda Malnütrisyon Risk ve Prevalansının Değerlendirilmesi

© Hülya Satı ÖRNEK¹, © Aycan ÜNALP², © Çiğdem Ömür ECEVİT³

¹University of Health Sciences Turkey, Dr. Behçet Uz Children Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İzmir, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Dr. Behçet Uz Children Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, İzmir, Turkey

³University of Health Sciences Turkey, Dr. Behçet Uz Children Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, İzmir, Turkey

Cite as: Örnek HS, Ünalp A, Ecevit ÇÖ. Evaluation of the Risk and Prevalence of Malnutrition in Patients Hospitalized in Pediatric Neurology Clinic Applies STRONGkids. Forbes J Med 2022;3(1):32-38

ABSTRACT

Objective: The aim of our study determination of malnutrition risk and prevalence in patients who were hospitalized in the pediatric neurology clinic.

Methods: Two hundred patients were evaluated in this prospective study using STRONGkids tool and anthropometric measurements.

Results: At the time of admission, it was found that 42 (21%) of the patients had malnutrition; 12 (6%) had chronic malnutrition, and 30 (15%) had acute malnutrition. Epilepsy was the most common diagnosis (44.5%). According to the STRONGkids, 55% of patients had a moderate or high risk. The mean length of hospitalization in high-risk patients was statistically significantly higher than other risk groups ($p=0.022$). Our study showed that patients at high risk of developing malnutrition in the pediatric neurology service can be identified with STRONGkids in a short time.

Conclusion: Malnutrition is an important problem for patients hospitalized in pediatric neurology clinics. As a result we recommend applying the STRONGkids screening scale to patients to increase the awareness of healthcare professionals in determining the risk of malnutrition at the time of hospitalization in the pediatric neurology service.

Keywords: Malnutrition, pediatric neurology, STRONGkids, children

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, çocuk nörolojisi kliniğine yatırılan hastalarda malnütrisyon riskinin ve prevalansının belirlenmesidir.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada STRONGkids anketi ve antropometrik ölçümler kullanılarak 200 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların başvuru anında 42'sinde (%21) malnütrisyon olduğu saptandı; 12'sinde (%6) kronik malnütrisyon, 30'unda (%15) akut malnütrisyon vardı. En sık görülen tanı epilepsiydi (%44,5). STRONGkids'e göre, hastaların %55'i orta veya yüksek risk taşıyordu. Yüksek riskli hastalarda ortalama yatış süresi diğer risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,022$). Çalışmamız, çocuk nörolojisi servisinde malnütrisyon gelişme riski yüksek olan hastaların kısa sürede STRONGkids ile tanımlanabileceğini gösterdi.

Sonuç: Çocuk nörolojisi kliniğinde yatan hastalarda malnütrisyon önemli bir sorundur. Sonuçta çocuk nörolojisi servisinde yatış anında malnütrisyon riskini belirlemede sağlık çalışanlarının farkındalığını artırmak amacıyla STRONGkids tarama ölçeğinin hastalara uygulanmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, çocuk nörolojisi, STRONGkids, çocuk

Received/Geliş: 16.09.2021

Accepted/Kabul: 23.12.2021

Corresponding Author/
Sorumlu Yazar:

Aycan ÜNALP MD,

University of Health Sciences
Turkey, İzmir Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics, Division of
Pediatric Neurology, İzmir, Turkey

Phone: +90 505 221 16 93

✉ aycanunalp67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3611-5059



INTRODUCTION

Malnutrition can occur because of insufficient nutritional status due to inadequate intake, excessive nutrient losses or increased catabolism and shows as the clinical response of the imbalance between nutrient intake and requirements. It may be accompanied by protein deficiency, energy deficiency, or both.¹ According to ESPEN, malnutrition is defined as a nutritional state that has significant negative clinical effects on tissue/body form (body shape, size and composition) and functions in the event of insufficiency or excess (or imbalance) of energy, protein and other nutrients.² It has been reported that protein energy malnutrition varies between 21% and 80% in proportion to the development level of countries in hospitalized children.³ This value is quite high and increases the mortality risk at the same rate.⁴

High risk of malnutrition in patients with neurological disorders, as well as increased metabolic need such as susceptibility to infection and wound healing, chewing-swallowing disorders, pain, also has an effect. In addition to the increased metabolic needs such as susceptibility to infection and wound healing, the high risk of developing malnutrition in the patients with neurological impairment affects the lack of intake of nourishment due to chewing-swallowing disorders and pain. Additionally, the low socioeconomic level and poverty of these patients who require special care because of not getting adequate care are among the important reasons for developing malnutrition.⁵ Motor dysfunction in children with neurological diseases significantly affects growth and nutritional status. The most important nutritional deficiency is energy intake. Therefore, evaluation and management of nutrition in children with neurological disease should be seen as a part of general care.⁶ There are various screening methods have been developed to calculate the nutritional risk and the need for nutritional support during hospital stay.⁷ The most important features sought in these methods are easy implementation, understandability, time consuming and reliable. It should also be sensitive and specific, able to detect all stages of malnutrition, including the beginning. Very the methods apply to most of the patient group. Among the methods, STRONGkids seem to be more feasible because it is simple, easy, does not require anthropometric measurement and has been proven to be reliable in many study groups compared to other methods.⁸ With the STRONGkids method, the's subjective general evaluation, presence of high-risk disease, nutrient intake and losses, weight loss or underweight gain are questioned and the risk of nutrition is rated between 0-5.⁹

The aim of this study was to determine the prevalence and effect of malnutrition at the time of hospital admission by applying the STRONGkids tool and anthropometric

measurements to the patients hospitalized in the Pediatric Neurology Department.

METHODS

Approval for this study was obtained from the Ethical Committee of University of Health Sciences Turkey, Dr. Behçet Uz Children's Training and Research Hospital on 20.10.2016 as protocol number 2016/112. Patients who stayed longer than 24 h in the pediatric neurology service over 1 year (between September 2016 and 2017) were included in this prospective study. When the frequency of malnutrition in neurology patients is taken as 75%, the 95% confidence interval and for 80% power, the smallest sample size was calculated as 201 patients.

The population of the research was determined by the hospital on the specified dates. Children between the ages of 6 months-18 years who are newly admitted to inpatient services has created. Meets the criteria for inclusion from the population and setparent consenting to participate in the research children have been taken. Patients who were hospitalized in service other than the neurology service, patients who were hospitalized for the day, patients who had previously been diagnosed with malnutrition, and patients who had been hospitalized in the intensive care service for a long time were excluded from the study. Questions were asked by a physician to the patient's family or her, and various measurements were made.

The patients' hospitalization date, age, gender, diagnosis of hospitalization, weight, height, length, triceps skin fold thickness, and upper middle arm circumference were recorded. Weight from anthropometric measurements; 100 g with thin dress without shoes in patients over 2 years old using sensitive weighing, height was performed using standing 0.1 cm-sensitive stadiometry. Under 2 years old; The weight was made using a 10 g sensitive weighing scale, inpatient plastic tape measure. After measuring the weight, height of the patients, four different Z-scores [weight for age (WFA), height for age (HFA), weight for height (WFH), and body mass index (BMI) for age] were calculated using the World Health Organization (WHO) Anthroprogram (version 3.2.2, January 2011) for children 5 years of age or younger (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>). For children aged over 5 years, BMI-for-age, WFA, and WFH for age Z scores were evaluated with the WHO AnthroPlus software (<http://www.who.int/growthref/en/>). Gomez and Waterlow classification used.

Gomez Classification: Those with WFA between 90 and 110 normal, between 75 and 89 mild, 60%-74% those are moderate and those below 60% are severely malnourished.¹⁰

Waterlow Classification: HFA below 90%, WFA above 95% cases with acute malnutrition (AM), HFA above 90% that with WFA below 95% have chronic malnutrition (CM), cases with HFA below 90% and WFA below 95% are chronic-acute malnourished, HFA above 90%, WFA above 95% above is considered normal.^{11,12}

Triceps skinfold thickness was measured with a caliper device to evaluate the decreased subcutaneous adipose tissue. This measurement was performed on the left arm from the midpoint between the acromion and the olecranon. The midpoint was marked with the elbow flexed to 90 degrees, then the arm was released. The skin and the underlying fat tissue 1 cm above this point were grasped between two fingers and separated from the underlying muscle tissue. Holtain caliper, which is a special measuring tool that applies 10 g pressure per centimeter, was applied to the marked point at a right angle to the long axis of the arm. An average of three consecutive measurements was taken. Triceps skinfold thickness percentiles were calculated according to National Center for Health Statistics data in patients 5 months and older.¹³ Patients under 5 months were excluded from the study since triceps skin fold measurement could not be done under 5 months. If the triceps skinfold thickness was found in the low percentile curve for age, it was recorded as 1 point, and if it was in the normal curve for age, it was recorded as 0 points.

For AM, WFH Z score or BMI for age Z, scores of ≥ -3 to < -2 were considered moderate malnutrition and scores of < -3 as severe malnutrition, while scores of ≥ -2 denoted lack of AM. For CM, HFA Z scores of ≥ -3 to < -2 were deemed moderate malnutrition and scores of < -3 as severe malnutrition, while scores of ≥ -2 denoted lack of CM in accordance with WHO classification. The risk for malnutrition was evaluated using the STRONGkids questionnaire, which was applied by face-to-face interview method by a pediatrician. This nutritional score identifies three risk categories (low, medium, and high) and correlates well with WHO malnutrition standards.¹⁴ According to the sum of the scores recorded after the evaluations and measurements, the scale in terms of malnutrition risk and need for intervention was rated 0 points for low risk, 1-3 points for medium risk and 4-5 points for high risk. If patients were hospitalized in the neurology service for more than one week, measurements and evaluations were recorded repeatedly by the same physician (H.S.Ö.).

To determine whether the situation was stable, the patient's family was asked by the physician whether there had been any weight loss in the last weeks, or whether there had been a decrease or cessation in weight gain. It was recorded as 1 point if the answer was yes, and 0 point if the answer was no.

To determine whether the situation would worsen, the physician asked the patient's guardian whether the patient had excessive diarrhea (>5 /day) and/or excessive vomiting (>3 /day) in the last few days or decreased food intake during the last few days. Additionally, it was asked whether there was any previous nutritional intervention and whether there was insufficient food intake due to pain. If the answer to any of these questions was yes, it was recorded as 1 point, and if the answer was no, it was recorded as 0 points.

The patient's family was asked by the physician whether he had an underlying disease order to determine whether his illness had accelerated the deterioration of his nutritional status. It was recorded as 2 points in the presence of a disease within the scope of the underlying diseases and 0 points outside the scope of the scale.

Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0 (IBM Corporation, New York, NY, USA). The values for mean and standard deviation were calculated for distributing measurable variables. For distributing measurable variables, the Mann-Whitney U test was used to compare the data determined by the count. The Wilcoxon test was used to compare dependent variables. In the evaluation of the data, $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

A total of 200 patients, 89 (44.5%) female and 111 (55.5%) male, were included in the study. The mean age of the patients was 5.2 ± 4.7 years, and the median age was 4.0 years. Most of the patients were children with epilepsy 104 (52%), this was followed by neurometabolic diseases 22 (11%) and mental motor retardation 12 (6%). 15.5% of the patients were accompanied by infectious causes. The anthropometric measurements of the patients included in the study are shown in Table 1.

It was seen that the STRONGkids tool determined that most patients 90 (45%) had low risk, 80 (40%) had moderate and 30 (15%) high-risk category. When the cases were analyzed by risk groups, there was no statistically significant difference between the groups in terms of gender ($p = 0.397$).

Anthropometric measurements were repeated if the patients completed one week according to the length of hospital stay. One hundred fifty-six (78%) of the patients were hospitalized for less than 1 week. Accordingly, 39 patients were hospitalized for 1-2 weeks, 3 patients were hospitalized 2-3 weeks and 1 patient had 5 weeks of hospitalization. The average length of hospital stay was 5.5 ± 3.9 days. Anthropometric features of patients who have been hospitalized for more than a week are shown in Table 2.

Total malnutrition was detected in 42 (21%) patients; 12 (6%) patients had CM and 30 (15%) patients with AM. A comparison of the basic characteristics of patients according to malnutrition risk groups is shown in Table 3.

As a result, the malnutrition rate in low-risk patients was 13 (6.5%). When we compare the risk groups and malnutrition types, there was no statistically significant relationship between general risk of malnutrition and the presence of acute and CM. There was also no significant difference in the presence of malnutrition among the risk groups (Table 4).

There were 69 (34.5%) patients with underlying disease at the time of hospitalization; 29 (42%) of the patients were in the high risk, 34 (49.2%) were risk and six (8.6%) were in the low risk group. AM was found in 8 (11.5%) of 69 patients

	Mean±SD	Minimum	Maximum
Height (cm)	104.6±31.9 (102)	59.0	177.5
Height SDS	-1.03±1.96 (-1.08)	-7.16	6.43
Weight (kg)	21.8±16.3 (16.7)	5.0	77
Weight SDS	-0.62±2.26 (-0.68)	-7.26	22.65
Body mass index	18.2±3.8 (17.6)	8.7	34.7
Body mass index SDS	-0.03±1.99 (-0.005)	-8.37	9.53
Triceps scion fold (mm)	8.6±1.8 (7.2)	5.1	15.6
Height for age (%)	98.1±7.37 (98.3)	72.5	127.2
Weight for age (%)	99.3±19.5 (98.2)	44.4	178.8
Weight for height (%)	101.9±17.9 (100.0)	46.5	171.1

SDS: Standard deviation (SD) score

with an underlying disease and CM was found in 7 (10.1%) of them. Patients with CM at the time of hospitalization had a higher rate of underlying disease than those with AM ($p<0.001$).

DISCUSSION

In our study, malnutrition was detected in 42 (21%) patients in the evaluation made by WFH values; 6% of patients had CM and 15% had AM. Similarly, Pawellek et al.¹⁵, using WFH values in 475 hospitalized children, found the rate of malnutrition to be 24.1%.

Nutritional screening tests are important tools to detect whether patients have malnutrition or are at risk of malnutrition. These tests should identify patients at risk of hospital malnutrition simply and quickly.¹⁶ STRONGkids, one of the advanced malnutrition screening tools for children, was developed for doctors in the Netherlands and consists of four parameters: subjective clinical evaluation; assessing recent weight loss; assessing a condition such as vomiting, diarrhea that will cause weight loss; and determining whether there is an underlying disease. Wiskin et al.¹⁷ Applied Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics (STAMP), STRONGkids, Pediatric Nutritional Risk Score (PNRS) and Pediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS) to patients with inflammatory bowel disease in their study. When the scores were compared with HFA, WFA, and malnutrition rating based on BMI, there was a good agreement between STAMP, STRONGkids and PNRS scores and no correlation with PYMS. According to these results, STRONGkids is accepted as a usable scale as a tool to screen the risk of malnutrition.

Recently, Maciel et al.¹⁸ Were conducted an observational, cross-sectional, and analytical study of a representative sample of hospitalized children in the emergency rooms of public hospital of Brazil. In their validation study, STRONGkids tool accuracy showed a sensitivity of 84.8%, specificity of 26.7%, positive predictive value of 49.8%, and negative predictive value of 67.2%, when the patients at nutritional risk were identified by anthropometry. They

	2. week	3. week	4. week	5. week
Height (cm) mean±SD Min/max	104.2±32.6 (104.2) 62/170	117.3±48.2 (130) 64/158	158.2	158.2
Height (kg) mean±SD Min/max	22.19±19.1 (15.2) 5/75	36.17±35.3 (28.2) 6/75	75	75
Triceps scion fold (mm) mean±SD Min/max	8.72±2.08 (8.20) 5/15	8.10±2.51 (6.70) 7/11	11.2	11.2
Body mass index mean±SD Min/max	17.86±4.19 (16.70) 10/30	22.43±6.70 (20.8) 17/30	30.1	30.1

Min/max: Minimum-maximum, SDS: Standard deviation (SD) score

concluded that prevalence of malnutrition of 12.18%, showing the wide variation of these values, mainly due to methodological aspects.

Gómez et al.¹⁹ first used WFA values to describe malnutrition. This method shows acute changes, but is not sufficient to detect CM. Studies related to assessment of hospital-based malnutrition as part of childhood malnutrition rates are scarce, and in most studies, reports of malnutrition rates have been determined using WFA method. In a study conducted on patients in childhood age groups to identify malnutrition in hospitalized patients, it was found that the most useful method was to use WFH.²⁰ However, while determining nutritional risk, other methods can be used depending on the ability to using morbidity-mortality easily and according to time-saving features.

In the study of Durakbaşa et al.²¹, 494 pediatric surgery patients demonstrated a prevalence of malnutrition at 13.4%. Additionally, while the total of patients having moderate and high risk of malnutrition was 35.7% in that study. Our study showed a total moderate and high-risk rate of 55%. A possible reason for this difference is that

the group in the other study included patients receiving elective pediatric surgery, a group less likely to be prone or suffer from malnutrition than patients admitted to the child neurology service. Also in the other study, AM was found in 8.2% of patients with a low risk of malnutrition and 33.3% of patients with a high risk; CM was detected in 3.5% of patients with a low risk of malnutrition and 16.7% of patients with a high risk of malnutrition. In our study, AM was in 13.3% of patients with low risk of malnutrition and 10% of patients with high risk of malnutrition; CM was detected in 1.1% of patients with a low risk of malnutrition and 16.6% of patients with a high risk of malnutrition. We thought that this difference was due to the demographic characteristics of the patients who were admitted for pediatric surgery.

Using PNRS scoring in pediatric oncology patients in one study, malnutrition was detected in 22.9% of patients at the time of admission to the hospital.²² In another study conducted in Istanbul, the rate of CM rate was found to be 27%, the AM rate was 40.9%.³ In a pair of studies done ten years apart by Oztürk et al.^{23,24}, they found AM rates of 31.8%

Table 3. Basic characteristics of patients within the risk groups of STRONGkids

	Low risk	Medium risk	High risk	p
Mean age (month)±SD	5.4±4.8	5.4±4.6	4.2±4.7	0.451
Mean length of stay (day)±SD	4.8±2.7	5.7±3.4	7.1±6.9	0.022
Mean height (cm)±SD	107.4±31.2	105.4±31.8	95.7±33.9	0.215
Mean weight (kg)±SD	24.1±16.6	21.1±15.7	16.7±16.2	0.091
Mean body mass index±SD	18.6±3.6	17.8±3.9	18.2±4.2	0.418
Triceps skin fold (mm)	9.2±1.5	8.3±1.9	7.3±1.6	<0.001
Mean height for age±SD	100.3±7.24	97.5±6.8	92.9±6.49	<0.001
Mean weight for age±SD	108.0±18.6	95.0±17.4	85.2±15.1	<0.001
Mean weight for height±SD	106.1±18.0	99.2±17.7	96.8±15.8	0.01
Mean height SDS±SD	-0.45±1.95	-1.25±1.88	-2.18±1.60	<0.001
Mean weight SDS±SD	0.16±2.64	-0.99±1.61	-2.04±1.47	<0.001
Mean body mass index SDS±SD	0.57±1.69	-0.29±2.18	-1.17±1.60	<0.001

Min/max: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

Table 4. Comparison of risk groups and types of malnutrition

Malnutrition	Low risk	Medium risk	High risk	Total	Comparison	p level
Acute malnutrition						
n (%)					All groups	0.180
Positive	12 (13.3)	15 (18.7)	3 (10)	30 (15)	Low and medium	0.085
Negative	78 (86.7)	65 (81.3)	27 (90)	170 (85)	Low and high	0.120
Total	90 (100)	80 (100)	30 (100)	200 (100)	Medium and high	0.076
Chronic malnutrition						
n (%)					All groups	0.062
Positive	1 (1.1)	6 (7.5)	5 (16.6)	12 (6)	Low and medium	0.213
Negative	89 (88.9)	74 (92.5)	25 (83.4)	188 (94)	Low and high	0.098
Total	90 (100)	80 (100)	30 (100)	200 (100)	Medium and high	0.146

and 30.2% in chronological order. These different rates of malnutrition in these various studies may be linked to the heterogeneity of patient populations and evaluations in different departments. The rates in our study were similar to the literature data.

We found that 15% of our 200 patients had a high risk of malnutrition and need for intervention, 40% had a moderate risk and 45% had a low risk. In a study conducted in Belgium with a 3rd level hospital and two 2nd level hospitals, malnutrition risk and intervention requirement were high in 7.6%, moderate in 45.1% and low in 47.3%.²⁵ Similar to our study, it was observed that the duration of hospital stay was longer in high-risk patients. In the same study, infectious causes were identified as the most common diagnosis in the low and medium-risk group as a diagnosis of hospitalization, and non-infectious and non-surgical causes were the most common diagnosis in the high-risk group. In our study, epilepsy was the most common diagnosis in all the risk groups. In the same study, while the underlying disease was found in 88.9% of the group with high malnutrition risk, in our study the underlying disease was found in 100% of this group. The appearance of these different rates may be linked to the heterogeneity of patient populations and evaluations in different departments (surgery, internal branch).

In their study of 424 cases attended by 44 hospitals, Hulst et al.⁹ found the malnutrition frequency as 19% using the WFH value. They detected an 8% high risk and 54% moderate risk when they used the STRONGkids screening test.

In a study conducted with nutritional risk screening scales in New Zealand, and examining healthy children from a second level hospital and surrounding schools, results showed that only the STRONGkids screening scale employing BMI, standard deviation score, and WFH values detected patients with moderate and high-risk malnutrition. It was observed that patients who had high risk with STRONGkids screening scale had longer hospital stays, in agreement with the literature.²⁶ In accordance with this study, our study group of patients with a high risk was found to have a long length of hospital stay.

Oruçoğlu and İnanç²⁷ With a study conducted in our country by the STRONGkids scoring questionnaire it has been confirmed to be sufficiently sensitive and specific to detect malnutrition in hospitalized children. Our study was conducted only on patients hospitalized in the pediatric neurology service, and to our knowledge, such a study has not been conducted before.

Moeeni et al.²⁸ Applied three nutritional risk screening tools (STAMP, PYMS and STRONGkids) to 119 children

who were hospitalized in a 3rd step hospital and found the malnutrition rate as 25.2% during hospitalization. Thirty (25%) patients had an underlying disease. When evaluated with the STRONGkids screening tool, 41.2% of the children were low risk, 55.4% were moderate risk and 3.4% were high risk. At the end of the study, STRONGkids demonstrated itself to be the most useful and reliable screening tool. In our study 69 (34.5%) patients had underlying disease at the time of hospitalization.

Study Limitations

The limitations of our study; the fact that we were unable to identify malnutrition developing in the hospital and to evaluate recovery after nutritional support. In our study, the “yes” response to questions was found to be significantly high among those with high risk among malnutrition risk groups. Additionally, malnutrition risk and intervention requirement were higher in patients with underlying disease at admission. These findings support the use of the STRONGkids tool as a screening tool to identify patients at risk of malnutrition among pediatric neurology service patients and to raise the awareness of doctors to nutritional assessment among hospitalized patients. To our knowledge, there is no study evaluating patients hospitalized in the pediatric neurology service using the STRONGkids screening tool.

CONCLUSION

In conclusion, malnutrition is a common and important problem for patients hospitalized in pediatric neurology clinics too. Malnutrition scoring systems are recommended for determining the risk of malnutrition in these patients. We believe that the STRONGkids questionnaire is one of these scoring systems identifying high-risk patients rapidly without the need for anthropometric measurement. This topic merit support with continuing prospective studies.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval for this study was obtained from the Ethical Committee of University of Health Sciences Turkey, University Dr. Behçet Uz Children’s Training and Research Hospital on 20.10.2016 as protocol number 2016/112.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Medical Practices: H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E., Concept: H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E., Design: H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E., Data Collection or Processing: H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E., Analysis or Interpretation:

H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E., Literature Search: H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E., Writing: H.S.Ö., A.Ü., Ç.Ö.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Kumar S, Olson DL, Schwenk WF. Part I. Malnutrition in the pediatric population. *Dis Mon.* 2002;48:703-12.
2. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006;25:180-6.
3. Doğan Y, Erkan T, Yalvaç S, et al. Nutritional status of patients hospitalized in pediatric clinic. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16:212-6.
4. Leite HP, Isatugo MK, Sawaki L, Fisberg M. Anthropometric nutritional assessment of critically ill hospitalized children. *Rev Paul Med.* 1993;111:309-13.
5. Galler JR, Bryce CP, Waber DP, et al. Infant malnutrition predicts conduct problems in adolescents. *Nutr Neurosci.* 2012;15:186-92.
6. Sullivan PB, Juszcak E, Lambert BR, Rose M, Ford-Adams ME, Johnson A. Impact of feeding problems on nutritional intake and growth: Oxford Feeding Study II. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:461-7.
7. Elia M, Stratton RJ. Considerations for screening tool selection and role of predictive and concurrent validity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:425-33.
8. Ling RE, Hedges V, Sullivan PB. Nutritional risk in hospitalised children: an assessment of two instruments. *E-SPEN, Eur e-journal Clin Nutr Metab.* 2011;6:e153-7.
9. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr.* 2010;29:106-11.
10. Gomez F, Galvan RR, Frenk S, Munoz JC, Chavez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. *J Trop Pediatr (Lond).* 1956;2:77-83.
11. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J.* 1972;3:566-9.
12. Malnutrition Advisory Group (MAG): A Standing Committee of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). The 'MUST' Explanatory Booklet. A Guide to the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for Adults: BAPEN; 2003.
13. Martin E, Belleton F, Lallemand Y, et al. Dénutrition en cancérologie pédiatrique: prévalence et dépistage [Malnutrition in pediatric oncology: prevalence and screening]. *Arch Pediatr.* 2006;13:352-7.
14. World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: World Health Organization. 1999. p. 60.
15. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr.* 2008;27:72-6.
16. Anthony PS. Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:373-82.
17. Wiskin AE, Owens DR, Cornelius VR, Wootton SA, Beattie RM. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25:319-22.
18. Maciel JRV, Nakano EY, Carvalho KMB, Dutra ES. STRONGkids validation: tool accuracy. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96:371-8.
19. Gómez F, Ramos Galvan R, Frenk S, Cravioto Muñoz J, Chávez R, Vázquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bull World Health Organ.* 2000;78:1275-80.
20. Gorstein J, Sullivan K, Yip R, et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bull World Health Organ.* 1994;72:273-83.
21. Durakbaşa ÇU, Fettahoğlu S, Bayar A, Mutus M, Okur H. The Prevalence of Malnutrition and Effectiveness of STRONGkids Tool in the Identification of Malnutrition Risks among Pediatric Surgical Patients. *Balkan Med J.* 2014;31:313-21.
22. Martin E, Belleton F, Lallemand Y, et al. Dénutrition en cancérologie pédiatrique: prévalence et dépistage [Malnutrition in pediatric oncology: prevalence and screening]. *Arch Pediatr.* 2006;13:352-7.
23. Oztürk Y, Büyükgebiz B, Arslan N, Ellidokuz H. Effects of hospital stay on nutritional anthropometric data in Turkish children. *J Trop Pediatr.* 2003;49:189-90.
24. Ozturk Y, Gazeteci H, Ellidokuz H. Hospital-related undernutrition: the experience of a Turkish tertiary care hospital. *Acta Paediatr.* 2013;102:e483-4.
25. Huysentruyt K, Alliet P, Muyschont L, Devreker T, Bontems P, Vandenas Y. Hospital-related undernutrition in children: still an often unrecognized and undertreated problem. *Acta Paediatr.* 2013;102:e460-6.
26. Moeeni V, Walls T, Day AS. Nutritional status and nutrition risk screening in hospitalized children in New Zealand. *Acta Paediatr.* 2013;102:e419-23.
27. Oruçoğlu B, İnanç N. Assessment of the STRONGkids screening tool: A cross-sectional study in Turkish children. *Clin Sci Nutr.* 2020;2:35-42.
28. Moeeni V, Walls T, Day AS. Assessment of nutritional status and nutritional risk in hospitalized Iranian children. *Acta Paediatr.* 2012;101:e446-51.

Üniversite Öğrencilerinin HIV/AIDS, Gonore ve Genital Herpes Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of University Students' Knowledge, Attitudes and Behaviors About HIV/AIDS, Gonorrhoea and Genital Herpes

© Tuba MÜDERRİS¹, © Mısra ALTIOK², © Kardelen HIZLI²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

Atf: Müderris T, Altioğ M, Hızlı K. Evaluation of University Students' Knowledge, Attitudes and Behaviors About HIV/AIDS, Gonorrhoea and Genital Herpes. Forbes J Med 2022;3(1):39-45

ÖZ

Amaç: Üniversite öğrencilerinin insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)/AIDS, gonore ve genital herpes konularındaki bilgi düzeyleri, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kesitsel tipteki bu çalışmada online anket formu üç bölümden ve toplam 38 sorudan oluşmakta idi. İki grup karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis ve one-way ANOVA testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 207 öğrenci katıldı. Katılımcıların bilgi sorularını doğru cevaplama oranları HIV/AIDS, gonore ve genital herpes için sırasıyla; %42,9, %40,9 ve %17,5 olarak bulundu. Sağlık bilimlerinde okuyan öğrencilerin, 20-24 yaş grubunda olan öğrencilerin, üçüncü sınıfta okuyan öğrencilerin, cinsel eğitim alan öğrencilerin ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara (CYBH) karşı tedbir aldığını düşünen öğrencilerin doğru cevap oranları anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001). Erkek öğrenciler CYBH varlığında bu durumu çevreleri ile rahatlıkla paylaşabileceklerini (p<0,001); 20-24 yaş grubunda olan öğrenciler CYBH'ye karşı yeterince tedbir aldıklarını (p=0,002) ve yapılması gerekenler hakkında bilgi sahibi olduklarını (p=0,012); sağlık bilimlerinde okuyan öğrenciler tek eşliliğin CYBH'ye karşı etkili olduğunu (p=0,009) ve yapılması gerekenler hakkında bilgi sahibi olduklarını (p<0,001); CYBH ile ilgili eğitim alanlar, CYBH'ye karşı yeterince tedbir aldıklarını ve yapılması gerekenler hakkında bilgi sahibi olduklarını ifade etmişlerdir (p<0,001).

Sonuç: Üniversite öğrencilerinin, CYBH konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları saptanmıştır. Cinsel sağlık eğitiminin, özellikle okul müfredat programına dahil edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gençlerin danışmanlık ve tedavi hizmetlerine ulaşmalarının kolaylaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, üniversite öğrencileri, anket, Türkiye

ABSTRACT

Objective: We aimed to assess the level of knowledge, attitudes and behavior of university students regarding human immunodeficiency virus (HIV)/AIDS, gonorrhoea and genital herpes.

Methods: In this cross-sectional study, the online questionnaire consisted of three parts and a total of 38 questions. For comparison of two groups, Mann-Whitney U test was used and for comparison of three or more groups, Kruskal-Wallis and one-way ANOVA tests were used.

Results: A total of 207 students participated in the study. The rates of participants correctly answering the questions about HIV/AIDS, gonorrhoea, and genital herpes were 42.9%, 40.9%, and 17.5%, respectively. The correct answer rates of health science students, students aged 20-24 years, third-year university students, students receiving sex education classes, and students who believe they take precautions against sexually transmitted diseases (STD) were significantly higher (p<0.001). Male students indicated that they can easily share their STD status with those around them (p<0.001); students in the age group 20-24 indicated that they have taken adequate precautions against STD (p=0.002) and have knowledge of what to do (p=0.012); students studying health sciences indicated that monogamy is an effective

Geliş/Received: 27.09.2021

Kabul/Accepted: 30.12.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Tuba MÜDERRİS,

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 502 51 43

✉ tubamuderris@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-8538-5864

Sunulduğu Kongre: Çalışma

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi I. Ulusal Öğrenci
Kongresi'nde (27-28 Mayıs 2021)
sözlü sunum (SB14) olarak
sunulmuştur.



remedy against STD ($p=0.009$) and have knowledge of what to do ($p<0.001$); students who have received STD education indicated that they have taken adequate precautions against STD and have knowledge of what to do ($p<0.001$).

Conclusion: University students had inadequate knowledge of STD. It is of great importance that sexual health education is included in the school curriculum. In addition, young people's access to counselling and treatment services should be facilitated.

Keywords: Sexually transmitted diseases, university students, questionnaire, Turkey

GİRİŞ

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) tüm dünyada, ergenler ve genç erişkinler için önemli sağlık problemlerinden biri olarak artmaya devam etmektedir.¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında yayınladığı rapora göre; dünyada her gün bir milyondan fazla kişinin CYBH'ye yakalandığı ve her yıl tahminen 376 milyon kişinin tedavi edilebilir. CYBH etkenleri (klamidy, gonore, sifiliz ve trikomonas) ile enfekte olduğu bildirilmiştir.² CYBH sadece yüksek prevalansları nedeniyle değil, aynı zamanda sıklıkla tespit edilemedikleri ve tedavi edilmedikleri için ciddi üreme fonksiyon bozuklukları yapmaları nedeniyle oldukça önemlidir.³ Genç yaş grubu daha çok risk alma eğiliminde olmaları, cinsel yönden aktif olabileceklerinin sürenin daha uzun olması ve çoğu zaman ilk cinsel deneyimlerinin CYBH riskinden henüz kendilerini koruyacak bilgi ve deneyimleri oluşmadan önce başlaması nedeniyle özellikle önem verilmesi gereken bir gruptur.⁴

Cinsel yönden aktif bireylerin birçoğu ilk cinsel ilişkisini ergen yaşlarda yaşamaktadır.⁵ CYBH'nin en sık görüldüğü yaş dönemi cinsel aktivite ile paralellik göstermekte ve çoğunlukla 20-24 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır.⁶ Tedavi edilmediğinde gerek komplikasyonları, gerek de bulaşma riski açısından dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olan CYBH'den korunmada hiç kuşkusuz en etkili yol eğitimidir.^{4,6} Cinsel yönden aktif olunan dönemde CYBH konusunda yeterince ve doğru bilgi sahibi olmamak bu hastalıklarla mücadelede zorluklara neden olmaktadır.⁶ Cinsel bilgi, davranış ve tutum özellikleri sosyoekonomik ve kültürel faktörlere göre değişiklik gösterebilir.³ CYBH'nin görülme sıklığını kontrol etmeye yönelik eğitim programları ve müdahaleler geliştirmek için öncelikle ergenlerin bilgi, tutum ve davranışları gibi yerel özellikler tanımlanmalıdır.³ Bu çalışmada üniversite öğrencilerinin HIV/kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), gonore ve genital herpes konularındaki bilgi düzeyleri, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışma farklı bölümlerde okuyan üniversite öğrencilerinin, HIV/AIDS, gonore ve genital herpes konuları ile ilgili bilgi düzeyi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek amacı ile bir anket çalışması olarak planlandı. Katılımcılar basit rastgele örnekleme yöntemiyle

seçildi. Araştırmanın amacı ve anket formu hakkında bilgi verildikten sonra, onam veren öğrenciler çalışmaya dahil edildi. Anket online olarak uygulandı. Anket soruları literatür bilgileri doğrultusunda araştırmacılar tarafından geliştirildi.^{1,7,8} Anket formu üç bölümden ve toplam 38 sorudan oluşmakta idi. Birinci bölüm; sosyo-demografik özelliklerin belirlenmesine yönelik soruları, ikinci bölüm; semptom, bulaş, korunma ve tedavi gibi bilgi düzeyini ölçen soruları ve son bölüm ise; tutum ve davranışlara yönelik soruları içermekte idi.

Bilgi düzeyini ölçen sorular doğru cevap yüzdelerine göre puanlandı. En yüksek puan %100,0 iken en düşük puan %0,0 olarak belirlendi. Kuder Richardson-21 güvenilirlik katsayısı 0,82 ve Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,80 olarak bulundu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Science Windows 22.0 programında yapıldı. Tanımlayıcı analiz olarak sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. İki grup karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırılmalarında Kruskal-Wallis testi ve one-way ANOVA testi uygulandı. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 207 öğrenci katıldı. Katılımcıların %30,9'u ($n=64$) erkek, %69,1'i ($n=143$) kadınlardan oluşmaktaydı. Katılımcıların %81,2'si ($n=168$) 20-24 yaşları arasında idi ve tüm katılımcılar bekardı. Katılımcıların %14,5'i ($n=30$) beşeri ve sosyal bilimlerde (sosyoloji, psikoloji, eğitim, ekonomi, idari bilimler, sanat), %29,5'i ($n=61$) teknik ve doğa bilimlerinde (mühendislik, fizik, kimya, biyoloji, matematik) ve %56'sı ($n=116$) sağlık bilimlerinde (tıp, hemşirelik, diş hekimliği) ve ayrıca %19,3'ü ($n=40$) birinci sınıf, %33,3'ü ($n=69$) ikinci sınıf, %30,4'ü ($n=63$) üçüncü sınıf ve %16,9'u ($n=35$) dördüncü ve daha üst sınıflarda okumakta idi. Katılımcıların %35,3'ü ($n=73$) daha önce cinsel eğitim almışken, %64,7'si ($n=134$) daha önce hiç cinsel eğitime katılmamıştı. Sosyo-demografik verilerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Katılımcılar HIV/AIDS, gonore ve genital herpes konuları ile ilgili bilgi sorularını sırasıyla; %42,9, %40,9 ve %17,5 oranında doğru cevapladı (Tablo 2). Doğru cevap oranı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,139$). Buna rağmen, sağlık bilimlerinde okuyan öğrencilerin diğer

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik verilerinin dağılımı

Özellik	Toplam n (%)	Erkek n (%)	Kadın n (%)
Cinsiyet	207 (100)	64 (30,9)	143 (69,1)
Yaş			
18-19	39 (18,8)	5 (2,4)	34 (16,4)
20-24	168 (81,2)	59 (28,5)	109 (52,7)
Fakülte			
Beşeri ve Sosyal Bilimler	30 (14,5)	6 (2,9)	24 (11,6)
Teknik ve Doğa Bilimleri	61 (29,5)	23 (11,1)	38 (18,4)
Sağlık Bilimleri	116 (56)	35 (16,9)	81 (39,1)
Üniversitede okuduğu sınıf			
1. sınıf	40 (19,3)	9 (4,3)	31 (15)
2. sınıf	69 (33,3)	18 (8,7)	51 (24,6)
3. sınıf	63 (30,4)	22 (10,6)	41 (19,8)
4. sınıf ve üzeri	35 (16,9)	15 (7,2)	20 (10)
Daha önce cinsel eğitime katılma			
Katıldım	73 (35,3)	25 (12,1)	48 (23,2)
Katılmadım	134 (64,7)	39 (18,8)	95 (45,9)

fakültelerde okuyan öğrencilere göre, 20-24 yaş grubunda olan öğrencilerin 18-19 yaş grubunda olan öğrencilere göre, üçüncü sınıfta okuyan öğrencilerin birinci ve ikinci sınıfta okuyan öğrencilere göre, cinsel eğitim alan öğrencilerin almayanlara göre ve CYBH'ye karşı tedbir aldığını düşünen öğrencilerin almayanlara göre doğru cevap oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Erkek katılımcılar, kadınlara göre daha yüksek oranda CYBH varlığında bu durumu çevreleri ile rahatlıkla paylaşabileceklerini belirtmişlerdir ($p < 0,001$). 20-24 yaş grubunda olan katılımcılar, 18-19 yaş grubunda olanlara göre daha yüksek oranda CYBH'ye karşı yeterince tedbir aldığını ($p = 0,002$) ve yapılması gerekenleri bildiğini ifade etmişlerdir ($p = 0,012$). Sağlık bilimlerinde okuyan katılımcılar, diğer bilimlerde okuyan öğrencilere göre daha yüksek oranda tek eşliliğin CYBH'ye karşı etkili olduğunu ($p = 0,009$) ve yapılması gerekenleri bildiklerini belirtmişlerdir ($p < 0,001$). CYBH ile ilgili eğitim alanlar, almayanlara göre daha yüksek oranda CYBH'ye karşı yeterince tedbir aldığını ve yapılması gerekenler hakkında bilgi sahibi olduklarını belirtmişlerdir ($p < 0,001$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Ülkemizde toplam nüfusun %15,6'sını oluşturan 15-24 yaş arası gençler arasında, ilk cinsel aktivite yaşının küçüldüğü ve cinsel aktivite oranının arttığı bildirilmiştir.^{7,9,10} Kültürel gelenekler nedeni ile cinsel sağlık sorunlarının konuşulması

ülkemizde halen tabu olmaya devam etmektedir.¹⁰ Hızlı sosyokültürel değişiklikler ile birlikte yetersiz cinsel sağlık eğitimi genç nüfusun CYBH'ye daha yatkın olmasına neden olmaktadır.⁷ Yapılan çeşitli çalışmalarda Türkiye'de gençlerin sağlıklı cinsel davranışlara sahip olmadıkları ve CYBH ile ilgili bilgi düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir.^{7,10,11}

Çalışmamızda katılımcıların yaklaşık üçte birinin daha önce cinsel sağlık eğitimi aldığı saptanmıştır. Benzer olarak Saraçoğlu ve ark.⁷ 1268 üniversite öğrencisinin %32'sinin, Chen ve ark.¹² ise 5243 üniversite öğrencisinin %38,4'ünün cinsel sağlık eğitimi aldıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak, Elkin¹³ yaptığı çalışmada 552 üniversite öğrencisinin %44,7'sinin cinsel sağlık eğitimi aldığını bildirmiştir. Bu çalışmadaki yüksek oranın, çalışmaya sadece sağlık bilimlerinde okuyan öğrencilerin dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda önceden cinsel sağlık eğitimi alınmasının, CYBH bilgi düzeyini etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu belirlenmiştir. Özkan ve ark.'nın¹⁴ 112 ebeklik öğrencisi ile ve Mansor ve ark.'nın¹⁵ 18-30 yaş arası 600 üniversite öğrencisi ile yaptıkları çalışmada; cinsel sağlık eğitimi alanların bilgi skorlarının almayanlara oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, CYBH'den korunmada eğitimin etkinliğini bir kere daha vurgulamaktadır. Yine CYBH'ye karşı yeterince tedbir aldığını düşünen katılımcıların CYBH bilgi skorları diğer katılımcılara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuç bu grupta bulunan katılımcıların, büyük bir kısmının daha önce cinsel sağlık eğitimi alması ile ilişkili olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda en iyi bilinen CYBH'nin HIV/AIDS olduğu saptandı. Çalışmamıza benzer olarak Türkiye ve dünyada yapılan çeşitli araştırmalarda da HIV/AIDS'in en çok bilinen CYBH olduğu bildirilmiştir.^{3,4,7,10,13,15-23} HIV/AIDS görülme oranlarının her geçen gün artması, dijital platformlarda ve medyada sıkça konuşulmasına yol açmıştır. Özellikle genç yaş grubunun dijital ortamları, iletişim teknolojilerini ve sosyal medyayı sıkça kullanması, HIV/AIDS'in en çok bilinen CYBH olmasının muhtemel nedeni olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmamızda katılımcıların yaklaşık dörtte üçünün HIV ve AIDS ayrımı hakkında kafa karışıklığına sahip olduğu saptandı. Çalışmamıza benzer olarak Aykan ve ark.'nın⁶ yaptıkları çalışmada 452 üniversite öğrencisinin %67,7'sinin HIV/AIDS ifadelerini doğru tanımlamadıkları bildirilmiştir. Çalışmamızda katılımcıların %71,3'ü (n=148), HIV/AIDS'den korunmada kondomun etkili olduğunu ve %82,8'i (n=171), HIV'nin kişinin vücudunun hastalıklar ile mücadele etme yeteneğini azalttığını belirtmişlerdir. Bunların yanı sıra katılımcıların %65,5'i (n=136) spor yapmanın ve %68,4'ü (n=142) ilişki sonrası vajinal duşun HIV/AIDS'den korunmada etkili olduğunu belirtmeleri

Tablo 2. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara yönelik bilgi sorularının toplam ve ortalama doğru yanıt dağılımları

Hastalık	Sorular	Toplam doğru yanıt %	Ortalama doğru yanıt %
Gonore	Bel soğukluğu olan bir kişinin oturduğu tuvaleti kullanırsak bize de bulaşır (Y)	26,8	40,9
	Anal seks ile bel soğukluğu bulaşabilir (D)	45,5	
	Bir kadın vücuduna bakarak bel soğukluğu olup olmadığını söyleyebiliriz (Y)	33,5	
	Bel soğukluğu olan erkeğin penisinde bir akıntı olabilir (D)	48,3	
	Bel soğukluğu olan kadın hamile kalmaz (Y)	43,1	
	Bel soğukluğundan koruyan bir aşı vardır (Y)	23,5	
	Kondom kullanımı bel soğukluğu bulaşmasını engeller (D)	56	
	Daha önce bel soğukluğu geçiren kişi tekrar hastalanmaz (Y)	37,3	
	Bel soğukluğunun tedavisi vardır (D)	54,1	
Genital herpes	Genital Herpes erişkinlerde ölüme yol açabilir (Y)	8,6	17,5
	Oral seks sırasında kondom kullanımı kişiyi genital Herpes enfeksiyonundan korur (Y)	6,7	
	Genital Herpes ile enfekte kişi diğer cinsel yol ile bulaşan hastalıklardan korunur (Y)	41,2	
	Genital Herpes yaraların çıkarılması ile tedavi edilir (Y)	13,4	
HIV/AIDS	Kadınlarda vajinal seks ile HIV bulaşma riski erkeklerden daha fazladır (D)	41,6	42,9
	Düzenli egzersiz yapan kişide HIV bulaşma riski diğer kişilerden daha düşüktür (Y)	34,5	
	HIV'li bir kişi ile cinsel ilişkiden bir hafta sonra yapılan test ile partnerine HIV bulaşı olup olmadığı anlaşılabilir (D)	35,9	
	HIV ile enfeksiyondan kısa süre sonra kişinin cinsel organında açık yaralar gelişir (Y)	28,2	
	HIV enfeksiyonunun erken döneminde görülen semptomlar grip semptomlarına benzerdir (D)	46,9	
	HIV, kişinin vücudunun hastalıklar ile mücadele etme yeteneğini azaltır (D)	82,8	
	Vajinal seks sırasında kondom kullanımı kadının HIV enfeksiyonundan korunmasına yardımcıdır (D)	71,3	
	AIDS semptomlarını azaltabilecek bir aşı vardır (Y)	27,8	
	Cinsel ilişki sonrası duş almak, kadınlarda HIV bulaşma şansını azaltır (Y)	31,6	
	HIV erken dönemde tanınırsa tedavi edilebilir (D)	46,9	
	AIDS ile enfekte olduktan birkaç yıl sonra kişide HIV gelişir (Y)	24,4	

(D): Doğru, (Y): Yanlış, HIV/AIDS: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü/kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu

dikkat çekicidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir.^{16,21} Bu durum, öğrencilerin CYBH konusundaki eğitim eksikliklerini ve kullanılan bilgi kaynaklarının doğru olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ikinci ve üçüncü sırada bilinen CYBH'ler sırasıyla gonore ve genital herpes olmuştur. Katılımcıların yarısından fazlası gonoreden korunmada kondomun etkili olduğunu bildirirken, katılımcıların neredeyse dörtte üçü hasta kişi ile aynı tuvaleti kullanma ile bulaş olabileceğini ve hastalıktan koruyan bir aşı olduğunu belirtmişlerdir. Katılımcılar arasında genital herpes ile ilgili temel bilgilerde kafa karışıklığı ve yanlış bilgilerin hakim olduğu saptandı. Çalışmamızda HIV/AIDS ve CYBH ile ilgili genel bilgi, bulaşma yolları ve korunma gibi konularda katılımcıların bilgi düzeyleri beklenenin altında bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda CYBH bilgi düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki olup olmadığına dair farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Bu çalışmalardan; Saraçoğlu ve ark.⁷ ile Folasayo ve ark.¹⁷ kadınların CYBH bilgi düzeylerinin erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, Gökengin ve ark.²⁴ erkeklerin CYBH bilgi düzeyinin kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, Mansor ve ark.¹⁵ ise CYBH bilgi düzeyi ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda, CYBH bilgi düzeyi ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda sağlık bilimlerinde okuyan öğrencilerin CYBH bilgi düzeyleri diğer fakültelerde okuyan öğrencilere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Benzer sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur.^{17,24} Folasayo ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada, sağlık bilimlerinde okuyan öğrencilerin diğer fakültelerde okuyan öğrencilere göre CYBH bilgi düzeylerinin 5,7 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Sağlık bilimlerinde okuyan öğrencilerin eğitim müfredatına, CYBH konularının dahil olması nedeni ile bu

Tablo 3. Katılımcıların çeşitli özelliklerine göre cinsel yolla bulaşan hastalıklara yönelik bilgi sorularının ortalama doğru yanıt dağılımı

Özellikler	Ortalama doğru yanıt±standart sapma	p
Cinsiyet		
Kadın	8,57±5,07	0,139
Erkek	9,77±5,19	
Yaş		
18-19	6,33±2,99	<0,001
20-24	9,55±5,33	
Eğitim görülen fakülte		
Sağlık bilimleri	10,14±4,78	<0,001
Diğer bilimler	7,41±5,16	
Üniversitede okuduğu sınıf*		
1. sınıf	7,70±4,98	<0,001^Y
2. sınıf	7,50±4,23	
3. sınıf	10,68±5,00	
4. sınıf ve üzeri	10,09±6,02	
Cinsel eğitim alma durumu		
Evet	11,91±4,79	<0,001
Hayır	7,36±4,58	
CYBH karşı yeterince tedbir aldığını düşünen		
Evet	10,07±5,00	<0,001
Hayır	7,04±4,78	
*: One-way ANOVA testi uygulandı.		
Y: Üçüncü sınıflar ile birinci sınıflar ve ikinci sınıflar arasında anlamlı ilişki vardır.		
CYBH: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar		

sonuç şaşırtıcı değildir. Ancak sağlık bilimlerinde okuyan öğrenciler arasında CYBH hakkında bilgi eksiklikleri dikkat çekmektedir. Bu nedenle mevcut öğretim yöntemlerinin gözden geçirilmesinde fayda olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda 20-24 yaş grubunda olan öğrencilerin 18-19 yaş grubunda olan öğrencilere göre ve üçüncü sınıfta okuyan öğrencilerin birinci ve ikinci sınıfta okuyan öğrencilere göre, CYBH bilgi düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gökengin ve ark.²⁴, Folasayo ve ark.¹⁷ ve Mansor ve ark.¹⁵ yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Folasayo ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada, 24-30 yaş arası öğrencilerin 17-23 yaş arası öğrencilere göre CYBH bilgi düzeyinin 0,6 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum, yaşça daha büyük öğrencilerin hayatta daha deneyimli olmaları ve yaş artışı ile bilgi düzeyindeki artış ile açıklanabilir. Yine çalışmamızda 20-24 yaş grubundaki katılımcılar 18-19 yaş grubundaki katılımcılara göre CYBH'ye sahip olunması durumunda yapılacaklar hakkında bilgi sahibi olduklarını ve yeterince tedbir aldıklarını bildirmişlerdir. Bu sonucun, yaş artışı ile bilgi düzeyi artışı ve bilgi düzeyi artışı ile alınan tedbir düzeyinin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda erkek katılımcılar, kadınlara göre CYBH'ye sahip olunması durumunda bunu çevreleri ile daha rahat paylaşabileceklerini belirtmişlerdir. Türk toplumunun sosyo-kültürel yapısı ve cinsellikle ilgili değer yargıları, kızlar ve erkekler arasında cinsellik konusunda farklı yaklaşımları ortaya çıkardığı bir gerçektir.²⁵ Toplumumuzda cinsel sağlık konusunda kadınların erkeklerden daha fazla baskı hissetmesinin bu sonuca neden olduğunu düşünmekteyiz.

Cinsel sağlık eğitimi, yaşam boyu cinsel sağlık sonuçlarının

Tablo 4. Katılımcıların çeşitli özelliklerine göre tutum ve davranış sorularına verdikleri cevapların dağılımı

%	Cinsiyet Erkek/kadın	p	Yaş 18-19/20-24	p	Fakülte Sağlık/diğer	p	Cinsel sağlık eğitimi alma Evet/hayır	p
Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korumaya yönelik yeterince tedbir aldığımı düşünüyorum	20,8/42	0,384	41/67,9	0,002	68,7/56	0,075	80,6/53,3	<0,001
Cinsel yolla bulaşan hastalığa sahip olmam durumunda bunu çevrem ile rahatlıkla paylaşabilirim	53,1/28	<0,001	38,5/35,1	0,695	34,5/37,4	0,669	38,9/34,1	0,492
Cinsel hayatta tek eşlilik cinsel hastalıkları engellemede etkilidir	78,1/81,8	0,535	71,8/82,7	0,120	87,1/72,5	0,009	80,6/80,7	0,974
Cinsel ilişki sırasında korunma olsa bile bu hastalıklar bulaşabilir	75/86	0,054	87,2/81,5	0,404	83,6/81,3	0,665	79,2/84,4	0,341
Partnerim cinsel yolla bulaşan bir hastalığa sahip olsa yine de ilişkiye girerim	9,4/4,2	0,142	10,3/4,8	0,187	7,8/3,3	0,174	9,7/3,7	0,078
Cinsel yolla bulaşan bir hastalığa sahip olursam, yapılması gerekenler hakkında bilgi sahibiyim	51,6/44,1	0,318	28,2/50,6	0,012	59,5/29,7	<0,001	77,8/29,6	<0,001

iyileşmesini amaçlayan ve etkin bir şekilde yapıldığında, olumlu sağlık sonuçlarıyla ilişkili olan temel stratejik bir yöntemdir.²⁶ Etkili ve kapsamlı olarak verilen cinsel sağlık eğitimlerinin, riskli cinsel davranışları azalttığı bilinmektedir.²⁷ Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, cinsel sağlık eğitimi alan katılımcıların, almayanlara göre anlamlı olarak, CYBH'ye karşı yeterince tedbir aldıkları ve hastalık durumunda yapılması gerekenler hakkında bilgi sahibi oldukları belirtilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Katılımcı sayısının düşük olması çalışmanın kısıtlılığıdır. Ayrıca çalışma sadece üniversite öğrencileri arasında yapıldığı için, sonuçlar ülke bütününe genellenemez. Yine de bu çalışma Türk üniversitelerinde okuyan öğrencilerin CYBH bilgi düzeyi, tutum ve davranışları ile ilgili önemli ipuçları içermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, cinsel sağlık açısından toplumun risklere açık önemli bir kesimini oluşturan üniversite öğrencilerinin, CYBH konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları saptanmıştır. Cinsel sağlık eğitimi, ailede başlayıp okul hayatı boyunca devam etmesi gereken bir süreçtir. Ancak toplumumuzda, cinsel sağlık konuları, konuşulması kaçınılan konulardır. Bu nedenle cinsel sağlık eğitiminin, özellikle okul müfredat programına dahil edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gençlerin danışmanlık ve tedavi hizmetlerine ulaşmalarının kolaylaştırılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2020-GOKAE-362, tarih: 23.07.2020).

Hasta Onayı: Bu çalışma anket çalışmasıdır. Anket online uygulanmıştır. Anketin başında çalışma ile ilgili bilgiler verilmiş ve katılmayı kabul eden katılımcılar anket sorularını cevaplamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.M., M.A., K.H., Dizayn: T.M., M.A., K.H., Veri Toplama veya İşleme: M.A., K.H., Analiz veya Yorumlama: T.M., Literatür Arama: T.M., M.A., K.H., Yazan: T.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Golbasi Z, Kelleci M. Sexual experience and risky sexual behaviours of Turkish university students. Arch Gynecol Obstet. 2011;283:531-7.
2. WHO. Sexually transmitted infections (STIs). Last Accessed Date: 03.06.2021. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
3. Kaptanoğlu AF, Süer K, Diktaş H, Hinçal E. Knowledge, attitudes and behaviour towards sexually transmitted diseases in Turkish Cypriot adolescents. Cent Eur J Public Health. 2013;21:54-8.
4. Yazganoğlu KD, Özarmağan G, Tozeren A, Özgülnar N. Üniversite Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışları. Türkderm. 2012;46:20-5.
5. Çakşak A. Ergenlerde cinsel eğitim. Journal IKSAD. 2018;4:498-504.
6. Aykan ŞB, Altındiş M, Ekerbiçer H, Aslan FG, Altındiş S. Üniversite Öğrencilerinin Sosyal Medya Kullanımı ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklarla İlgili Farkındalıkları. KOU Sag Bil Derg. 2017;3:1-5.
7. Saraçoğlu GV, Erdem İ, Doğan S, Tokuç B. Youth Sexual Health: Sexual Knowledge, Attitudes, and Behavior Among Students at a University in Turkey. Noro Psikiyat Ars. 2014;51:222-8.
8. Jaworski BC, Carey MP. Development and psychometric evaluation of a self-administered questionnaire to measure knowledge of sexually transmitted diseases. AIDS Behav. 2007;11:557-74.
9. TÜİK. İstatistiklerle Gençlik, 2019. Son Erişim Tarihi: 03.06.2021. Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Genclik-2019-33731>
10. Rathfisch G, Aydın M, Pehlivan MD, Bozurt BS, Kaplica I. Evaluation of reproductive health and sexual behaviors of university students: case study from Istanbul. Contemp Nurse. 2012;43:47-55.
11. Ozan S, Aras S, Semin S, Orcin E. Sexual attitudes and behaviors among medical students in Dokuz Eylul university, Turkey. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2005;10:171-83.
12. Chen B, Lu YN, Wang HX, et al. Sexual and reproductive health service needs of university/college students: updates from a survey in Shanghai, China. Asian J Androl. 2008;10:607-15.
13. Elkin N. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgilerinin araştırılması. MEÜ Sağlık Bilimleri Derg. 2015;8:1-14.
14. Özkan H, Üst Taşgın ZD, Ejder Apay S. Cinsellikle İlgili Eğitim Alan ve Almayan Öğrencilerin Cinsel Sağlık Bilgi Düzeylerinin Karşılaştırılması. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Derg. 2020;3:11-21.
15. Mansor N, Ahmad N, Rahman HA. Determinants of knowledge on sexually transmitted infections among students in public higher education institutions in Melaka state, Malaysia. PLoS One. 2020;15:e0240842.
16. Akalpler Ö, Eroğlu K. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Üniversite Öğrencilerinin Sık Görülen Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlara İlişkin Bilgileri ve Cinsel Davranışları. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg. 2015;2:1-19.
17. Folasayo AT, Oluwasegun AJ, Samsudin S, Saudi SN, Osman M, Hamat RA. Assessing the Knowledge Level, Attitudes, Risky Behaviors and Preventive Practices on Sexually Transmitted Diseases among University Students as Future Healthcare Providers in the Central Zone of Malaysia: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2017;14:159.
18. Clark LR, Jackson M, Allen-Taylor L. Adolescent knowledge about sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis. 2002;29:436-43.

19. Basavayya GS, Sai TS, Kolli SK. Awareness of HIV/AIDS among medical students. *Indian J Public Health*. 2005;49:32-3.
20. Pınar G, Doğan N, Ökdem FŞ, Algier L, Öksüz ME. Özel bir üniversitede okuyan öğrencilerin cinsel sağlıkla ilgili bilgi tutum ve davranışları. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2009;7:105-13.
21. Kaymak Y, Açıkkel CH, Göçgeldi E, Güleç M, Şimşek I. Üniversite öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgi düzeylerinin saptanması. *T Klin J Dermatol*. 2006;16:153-9.
22. Ocak S, Turhan E, Çetin M. Hatay Polis Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin bilgilerinin değerlendirilmesi. *Türk HIV/AIDS Dergisi*. 2005;8:135-42. Erişim linki: <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/84/04.pdf>
23. Açıkkel CH, Babayığit MA, Kılıç S, Hasde M, Bakır B. Genç erişkinlerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda bilgi düzeyleri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2005;4:16-24.
24. Gökengin D, Yamazhan T, Ozkaya D, et al. Sexual knowledge, attitudes, and risk behaviors of students in Turkey. *J Sch Health*. 2003;73:258-63.
25. Aslan E, Bektaş HA, Başgöl Ş, Demir S, Vural PI. Üniversite öğrencilerinin cinsel sağlık konusundaki bilgi düzeyleri ve davranışları. *Sted/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2014;23:174-82.
26. Bekmezci E, Meram HE. Adölesan cinselliği: Uluslararası ve ulusal durum. *Androl Bul*. 2020;22:244-8.
27. Haberland N, Rogow D. Sexuality education: emerging trends in evidence and practice. *J Adolesc Health*. 2015;56(Suppl 1):S15-21.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Özofagus Atrezili Olguların Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Cases with Esophageal Atresia Followed in the Neonatal Intensive Care Unit: 10-Year Single Center Experience

© Mehmet Fatih DEVECİ, © Meral ALAGÖZ, © İsmail Kürşad GÖKÇE, © Ramazan ÖZDEMİR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Atf: Deveci MF, Alagöz M, Gökçe İK, Özdemir R. Evaluation of Cases with Esophageal Atresia Followed in the Neonatal Intensive Care Unit: 10-Year Single Center Experience. Forbes J Med 2022;3(1):46-50

ÖZ

Amaç: Özofagusun en sık görülen konjenital anomalisi olan özofagus atrezisi (ÖA), embriyonik dönemdeki fizyolojik gelişimin normal olarak tamamlanmamasından dolayı oluşmaktadır. Prematürite, düşük doğum ağırlığı ve eşlik eden anomaliler mortaliteyi artırmaktadır. Biz bu çalışmamızda; ÖA'lı olgulardaki 10 yıllık deneyimimizi ve bu hastalardaki mortalite ile ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında takip ettiğimiz ÖA'lı olgularımızı retrospektif olarak inceledik. Hastaların demografik özellikleri ve klinik izlem bilgilerini analiz ederek, mortalite ile ilişkili faktörleri değerlendirdik.

Bulgular: Toplam 23 ÖA'lı olgumuzdan 9'unun (%39,1) eksitus olduğunu tespit ettik. Eksitus olan hastaların ortanca gebelik haftası ve ortanca doğum ağırlığının eksitus olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu bulduk [33 hafta (28-38), 37 hafta (29-40) sırasıyla ($p=0,003$)] [1290 gram (875-2600), 2535 gram (1150-2900) sırasıyla ($p=0,005$)]. Hastaları, Spitz sınıflaması Okamoto modifikasyonuna göre gruplandırdık. Sağkalım oranları; grup 1'de %88,9, grup 2'de %50, grup 3'te %33,3 ve grup 4'te %66,7 idi.

Sonuç: Düşük doğum ağırlığı ve majör kardiyak anomali ÖA'lı olgularda mortalite ile ilişkilidir. Hekimlerin mortalite ile ilişkili faktörleri iyi bilmesi ve risk sınıflaması ile sağkalım öngörüsü yapması; hasta yönetiminde faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Özofagus atrezisi, yenidoğan, özofagus, sınıflandırma

ABSTRACT

Objective: Esophageal atresia which is the most common congenital anomaly of the esophagus, occurs due to the incompleteness of physiological development as normally during the embryonic period. The mortality rate increases with prematurity, low birth weight and accompanying anomalies. In this study, we aimed to evaluate our 10-year experience of esophageal atresia cases and mortality-related factors in this patients.

Methods: We retrospectively evaluated our cases with esophageal atresia, which we followed up between January 2011 and December 2020. We determined the factors associated with mortality by analyzing the demographic characteristics and clinical findings of the patients.

Results: We found that 9 (39.1%) of our 23 cases with esophageal atresia were died. Median gestational week and median birth weight of patients in exitus group were found to be statistically lower compared to patients in non-exitus group [33 week (28-38) vs. 37 week (29-40) respectively ($p=0.003$)] [1290 gram (875-2600) vs. 2535 gram (1150-2900) respectively ($p=0.005$)]. We grouped the patients according to the Okamoto modification of the Spitz classification and found survival rates as; 88.9% in group 1, 50% in group 2, 33.3% in group 3 and 66.7% in group 4.

Conclusion: Low birth weight and major cardiac anomaly are associated with mortality in cases with esophageal atresia. Physicians should know the factors associated with mortality well and make risk classification to predict survival it will be useful in patient management.

Keywords: Esophageal atresia, newborn, esophagus, classification

Geliş/Received: 03.11.2021

Kabul/Accepted: 26.01.2022

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Mehmet Fatih DEVECİ,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim
Dalı, Malatya, Türkiye

Tel.: +90 422 341 06 60

✉ dr-mfd@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-3328-4156

Sunulduğu Kongre: Bu çalışma
19.11.2021 tarihinde Diyarbakır'da I.
Doğu Pediatri Kongresi'nde sözel
sunum olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Özofagusun en sık görülen konjenital anomalisi olan özofagus atrezisi (ÖA), 3000-5000 canlı doğumda bir oranında görülmektedir. Ön bağırsak; embriyonik dönemde, arkada özofagus önde trakea olacak şekilde ayrılarak fizyolojik gelişimini tamamlamaktadır. ÖA'nın etiyojisi net olarak aydınlatılamamış olup, bu fizyolojik gelişim sürecindeki aksamalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.^{1,2} İlk olarak 1929 yılında radyolog olan Vogt³ tarafından sınıflandırılmıştır. Günümüzde kabul görülen sınıflandırma ise Ashcraft ve Holder tarafından yapılmış olup, anatomik şekline göre beş farklı alt tipi tanımlanmıştır. En sık olarak proksimal atrezi distal fistül tipi olup, ikinci sıklıkta izole atrezi tipi görülmektedir. Proksimal fistül distal atrezi, proksimal ve distal fistül, H tipi fistül daha nadir görülen diğer tipleridir.⁴ Cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken bu olguların; prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, eşlik eden anomaliler ve postoperatif komplikasyonlar nedeniyle mortalite oranı artmaktadır.^{5,6} ÖA'lı olgularda farklı risk sınıflamaları tanımlanmıştır.^{7,8} Hastalarda sağkalımı ön görmek için, doğum ağırlığı ve eşlik eden major kardiyak anomali varlığına göre yapılan Spitz sınıflaması; 2009 yılında Okamoto ve ark.⁹ tarafından revize edilerek, 4 alt grup tanımlanmıştır. Biz bu çalışmamızda; 10 yıllık süreçte takip ettiğimiz ÖA'lı olgularımızı değerlendirdik. Hastalarımızı, Spitz sınıflamasının Okamoto modifikasyonuna göre gruplandırarak; sağkalım oranlarını belirledik. Ayrıca mortalite üzerinde etkili olan faktörlere dikkat çekip, literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışma için 19.10.2021 tarihli, 2021/2594 no'lu İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

YÖNTEM

Çalışmamız; Ocak 2011-Aralık 2020 tarihleri arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatırılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. ÖA tanısı olan hastalar çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından, hastaların demografik özellikleri (cinsiyeti, doğum ağırlığı, gebelik haftası, doğum şekli) ve klinik izlem bilgileri (operasyon günü, postoperatif komplikasyon durumu, toplam yatış günü, ventilasyon desteği süresi, eşlik eden anomaliler ve taburculuk veya eksitus durumu) temin edildi. Doğum ağırlığı ve majör kardiyak anomali varlığına göre tanımlanan, Spitz sınıflaması Okamoto modifikasyonu kullanılarak risk sınıflaması yapıldı. Hastaları; eksitus olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayırarak, mortalite üzerinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi için analizler yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 21.0 paket programı

kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırmasında independent Student's t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare ve Fischer exact analizi ile test edildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde, son 10 yılda ÖA tanısı ile izlenen hasta sayısı 23/12786 (%0,17) idi. Hastaların 11'i kız, 12'si erkek ve bunların 11'i prematüre bebektir. Hastaların ortanca doğum ağırlığı 2200 (875-2900) gram, ortanca gebelik haftası 36 (28-40) hafta olup; 21'i (%91,3) sezaryen ile doğmuştu. Olgularımızın 12'sine (%52,2) ek anomaliler eşlik etmekte olup, en sık olarak kardiyovasküler sistem anomalileri (%47,8) olduğu tespit edildi. Bir olguda; kardiyak, santral sinir sistemi ve ekstremiteler anomalisinin eşlik ettiği VACTERL (vertebral, anorektal, kardiyak, trakeoözofagal, renal ve ekstremiteler anomalileri) asosiyasyonu vardı. Olguların 20'sinde (%87) proksimal atrezi distal fistül tip anomali olduğu saptandı. Hastaların ortanca yatış günü 23,5 (1-177) gün olup; 13 hasta şifa ile taburcu olurken, bir hasta kardiyak anomalisinden dolayı ileri merkeze sevk edildi. Hastalardan 9'u (%39,1) eksitus oldu. Yenidoğan ünitemizde yatışları sürecinde; dört hastada anastomoz darlığı, bir hastada anastomoz kaçağı tespit edildi ve cerrahi olarak revize edildi. Eksitus olan grup, olmayan grupla karşılaştırıldığında ortanca gebelik haftası [33 hafta (28-38), 37 hafta (29-40) sırasıyla (p=0,003)] ve ortanca doğum ağırlığı [1290 gram (875-2600), 2535 gram (1150-2900) (p=0,005)] istatistiksel olarak daha düşüktü. Eksitus olan grupta eşlik eden anomali oranı oransal olarak yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Hastalar, Spitz sınıflaması Okamoto modifikasyonuna göre gruplandırıldığında; sağkalım oranları grup 1'de %88,9, grup 2'de %50, grup 3'te %33,3 ve grup 4'te %66,7 olarak tespit edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

ÖA, intrauterin dönemde deneyimli perinatologlar tarafından; küçük mide, özofagusun proksimalinde genişlemiş poş ve polihidramniyoz tespit edilerek saptanabilmektedirler.¹⁰ Postnatal dönemde bebeklerde; ağız ve burundan aşırı tükürük/mukus salgısının olması ve beslenme sonrası öksürük/regürjitasyon olması durumunda ÖA'dan şüphelenilir. Bebeklerde takılan nazogastrik sondanın ilerletilememesi ile tesadüfi olarak da

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve klinik izlem bilgileri				
	Tüm hastalar (n=23)	Eksitus olmayan grup (n=14)	Eksitus olan grup (n=9)	p değeri
Cinsiyet K, n (%)	11 (47,9)	7 (50)	4 (44,4)	0,795
Doğum ağırlığı, (gram) ortanca (min-maks)	2200 (875-2900)	2535 (1150-2900)	1290 (875-2600)	0,005
Gebelik haftası, (hafta) ortanca (min-maks)	36 (28-40)	37 (29-40)	33 (28-38)	0,003
Doğum şekli, (sezaryen) n (%)	21 (91,3)	12 (85,7)	9 (100)	0,235
Proksimal atrezi distal fistül tipi, n (%)	20 (87)	13 (92,9)	7 (77,8)	0,295
Yatış günü, (gün) ortanca (min-max)	23,5 (1-177)	31 (15-90)	6 (1-177)	0,001
Operasyon günü, (gün) ortalama±SD	2±1,41	2,21±1,19	2,22±1,98	1,00
Ventilasyon günü, (gün) ortanca (min-max)	6 (1-28)	5 (1-28)	6 (1-15)	0,324
Postoperatif komplikasyon, n (%)	5 (21,7)	4 (28,6)	1 (11,1)	0,165
Ek anomali, n (%)	12 (52,2)	7 (50)	5 (55,6)	0,795
Kardiyovasküler anomali, n (%)	11 (47,8)	7 (50)	4 (44,4)	0,795
Santral sinir sistemi anomalisi, n (%)	3 (13)	3 (21,4)	0	0,136
Renal anomali, n (%)	1 (4,3)	0	1 (11,1)	0,202
Gastrointestinal sistem anomalisi, n (%)	3 (13)	1 (7,1)	2 (22,2)	0,295
Ekstremitte anomalisi, n (%)	1 (4,3)	1 (7,1)	0	0,412

min-maks: Minimum-maksimum, SD: Standart sapma

saptanabilmektedir. Nazogastrik sondanın ilerletilememesi kesin tanı için yeterli olmayıp, kontrastlı grafiler çekilerek tanı kesinleştirilmelidir.²¹ Bizde tüm olgularımızda kesin tanıyı kontrastlı grafilerle koyduk. Cerrahi olarak tedavi edilmesi gereken bu olgular, hastalar stabillendikten sonra opere edilmelidir.¹² Bizim hastalarımız da ortalama olarak postnatal ikinci günde opere edildiler.

ÖA anatomik şekillerine göre tanımlanan beş farklı tiplerinden, proksimal atrezi distal fistül en sık görülen tip olup %85 civarında görülmektedir.⁴ Bizim çalışma grubumuzda literatüre benzer olarak en sık proksimal atrezi distal fistül tipin %87 oranında olduğunu tespit ettik. ÖA'lı olgulara %50-60 oranında ek anomaliler eşlik etmektedir. En sık kardiyovasküler anomaliler olup; gastrointestinal sistem, santral sinir sistem, ürine sistem anomalileri ve kromozomal anomaliler de eşlik edebilmektedir.^{13,14} Bizim çalışma grubumuzda literatüre benzer olarak %52,2 oranında ek anomalilerin eşlik ettiğini ve en sık olarak da kardiyak anomalilerin görüldüğünü saptadık. ÖA'lı hastalarda VACTERL birlikteliği %20-25 oranına görülmektedir.¹⁵ Lautz ve ark.'nın¹⁶ yaptıkları çok merkezli bir çalışmada; 2689 ÖA'lı hastanın %33,2'sinin üç ve daha fazla anomalinin birlikte eşlik ettiği VACTERL assosiyasyonu olduğunu tespit etmişler. Bizim hastalarımızın birinde kardiyak, santral sinir sistemi ve ekstremitte anomalisi eşlik etmekteydi; bu hastayı VACTERL assosiyasyonu olarak değerlendirdik.

Son zamanlarda anestezi ve cerrahi prosedürlerin gelişimi, yenidoğan yoğun bakım kalitesinde iyileşme ile tedavi başarısı artsa da halen morbidite oranı yüksektir.^{17,18}

Tablo 2. Hastaların Spitz sınıflaması Okamoto modifikasyonuna göre dağılımı			
		Hasta sayısı (n)	Sağkalım oranı (%)
Grup 1	Doğum ağırlığı ≥2000 gram ve majör kardiyak anomalisi yok	9	88,9
Grup 2	Doğum ağırlığı <2000 gram ve majör kardiyak anomalisi yok	8	50
Grup 3	Doğum ağırlığı ≥2000 gram ve majör kardiyak anomalisi var	3	33,3
Grup 4	Doğum ağırlığı <2000 gram ve majör kardiyak anomalisi var	3	66,7

Hekimlerin hastaların olası mortalite ve morbiditeyi artıran risk faktörlerini bilerek, tedavi sürecini iyi yönetmesi gerekmektedir. Eşlik eden anomaliler, prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır.^{5,6} Postoperatif dönemde mortalite oranı %25-50 olarak bildirilmektedir.¹⁹ Quiroz ve ark.'nın²⁰ yaptıkları çalışmada, 360 yenidoğanda mortalite oranını %11 olarak saptamışlar. Bu oranın 37 gebelik haftası altında %20 ve 1500 g altında %58 olduğu bildirmişlerdir. Bizim hastalarımızdan 9'u eksitus olmuş olup, mortalite oranını %39,1 olarak tespit ettik. Eksitus olanlarda ortanca gebelik haftası ve ortanca doğum ağırlığı istatistiksel olarak daha düşüktü. Spitz sınıflaması Okamoto modifikasyonuna göre, hastaların

sağkalım oranları; grup 1'de %100, grup 2'de %81, grup 3'te %72 ve grup 4'te %27 olarak bildirilmiştir.⁹ Biz hastalarımızı Okamoto modifikasyonuna göre gruplandırdığımızda; özellikle grup 2 ve 3'deki hastalarımızdaki yüksek olan mortalite oranının, bebeklerin diyafragma hernisi gibi kardiyak dışı ciddi anomalilere ve aşırı düşük doğum ağırlığına (≤ 1000 gram) sahip olmalarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Cerrahi prosedür olarak, sıklıkla uç uca anastomoz şeklinde primer onarım yapılmaktadır.²¹ Operasyon esnasında takılan transanastomoz beslenme tüplerinin ve endotrakeal tüplerin iyi tespit edilmesi gerekmektedir. Hastalara çene-göğüs pozisyonu verilerek, boyunun hiperekstansiyondan korunarak anastomoz hattının iyileşmesine destek olunmalıdır.^{22,23} Bizim ünitemizde de çalışma olgularının izlendiği dönemde; operasyon sonrası transanastomoz tüplerin ve endotrakeal tüplerin tespitine özen gösterilmiştir. Hastalar çene-göğüs pozisyonunda tutularak hiperekstansiyondan korunmuştur. Reentübasyon ihtimalini de düşünerek doğru zamanda ekstübe edilmeye çalışılmıştır. ÖA'lı bebeklerde anastomoz darlığı ve kaçağı postopertif erken dönemde görülen komplikasyonlardır. Anastomoz darlığı en sık görülen komplikasyonlardan olup, oran olarak %6-64 arasında görüldüğüne dair veriler mevcuttur.²⁴ Takiplerinde dört hastamızda anastomoz darlığı ve bir hastamızda anastomoz kaçağı geliştiğini tespit ettik.

SONUÇ

ÖA'lı bebeklerde özellikle düşük doğum ağırlığı ve majör kardiyak anomali varlığı mortaliteyi artırmaktadır. Neonatologlar ve çocuk cerrahları tarafından multidisipliner takip edilmesi tedavi başarısını artıracaktır. Tanımlanan risk sınıflamalarının, majör kardiyak dışı ek anomaliler ve daha düşük doğum ağırlıkları doğrultusunda; ayrıntılı olarak güncellenmesinin daha faydalı olacağını düşünmekteyiz. Eşlik eden anomalilerin taranması ve risk sınıflamalarının kullanılması; hekimlere, hasta yönetiminde ve ailelerin erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından bilgilendirilmesinde yardımcı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için 19.10.2021 tarihli, 2021/2594 no'lu İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.F.D., R.Ö., Dizayn: M.A., İ.K.G., Veri Toplama veya İşleme: M.A., Analiz veya Yorumlama: M.F.D., R.Ö., Literatür Arama: M.F.D., R.Ö., Yazan: M.F.D., M.A., İ.K.G., R.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. van Lennep M, Singendonk MMJ, Dall'Oglio L, et al. Oesophageal atresia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:26.
2. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:24.
3. Vogt EC. Congenital esophageal atresia. *Am J Roentgenol*. 1929;22:463-5.
4. Holder TM, Ashcraft KW. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Curr Probl Surg*. 1966:1-68.
5. Taşkınlar H, Kılı İ, Çelik Y, Avlan D, Naycı A. Özofagus atrezisi ve trakeaözefageal fistüllü hastalardaki deneyimlerimiz. *Çocuk Cerrahi Dergisi*. 2012;26:32-6.
6. Celayir S, İlçe Z, Tekand GT, et al. Özofagus Atrezili Olgularla ilgili 22 yıllık deneyim (1978-2000). *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2002;33:86-92.
7. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg*. 1994;29:723-5.
8. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet*. 1962;1:819-22.
9. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, et al. Esophageal atresia: prognostic classification revisited. *Surgery*. 2009;145:675-81.
10. Bradshaw CJ, Thakkar H, Knutzen L, et al. Accuracy of prenatal detection of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 2016;51:1268-72.
11. Potier M, Dallaire L, Malançon SB. Prenatal detection of intestinal obstruction by disaccharidase assay in amniotic fluid. *Lancet*. 1977;2:982-3.
12. Sayari AJ, Tashiro J, Wang B, Perez EA, Lasko DS, Sola JE. Weekday vs. weekend repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2016;51:739-42.
13. Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child*. 1989;64:364-8.
14. Spitz L. Esophageal atresia and tracheoesophageal malformations. In Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP, editors. *Pediatric Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 352-70.
15. Solomon BD, Baker LA, Bear KA, et al. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL (vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association. *J Pediatr*. 2014;164:451-7.e1.
16. Lautz TB, Mandelia A, Radhakrishnan J. VACTERL associations in children undergoing surgery for esophageal atresia and anorectal malformations: Implications for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1245-50.
17. Lal DR, Gadepalli SK, Downard CD, et al. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2017;52:1245-51.
18. Okumuş M. Özofagus atrezisi: Tek Cerrah, Tek Merkez Deneyimi ve Sonuçları. *ACU Sağlık Bilimleri Derg*. 2020;11:264-8.

19. Harmon CM, Coran AG. Congenital Anomalies of the Esophagus. In Grosfeld JL, Fonkalsurd EW and Coran AG, editors. Pediatric Surgery (Vol. 1). Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006;1051-81.
20. Quiroz HJ, Turpin A, Willobee BA, et al. Nationwide analysis of mortality and hospital readmissions in esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2020;55:824-9.
21. Rothenberg SS. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:2-7.
22. Hunt RW, Perkins EJ, King S. Peri-operative management of neonates with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Paediatr Respir Rev.* 2016;19:3-9.
23. Lal D, Miyano G, Juang D, Sharp NE, St Peter SD. Current patterns of practice and technique in the repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: an IPEG survey. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013;23:635-8.
24. Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg.* 1995;13:502-8; discussion 508-9.

COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Sağlık Çalışanlarının Algıladıkları Stres Durumunun Belirlenmesi: İzmir Örneği

Determination of the Perceived Stress Status of Healthcare Workers due to the COVID-19 Pandemic: The Sample of İzmir

© Ayşegül ÇELİK¹, © Süleyman MERTOĞLU²

¹İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İzmir, Türkiye
²İzmir İl Sağlık Müdürlüğü, İzmir, Türkiye

Atf: Çelik A, Mertoğlu S. Determination of the Perceived Stress Status of Healthcare Workers due to the COVID-19 Pandemic: The Sample of İzmir. Forbes J Med 2022;3(1):51-58

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi sürecinde hastalarla doğrudan temas halinde olan sağlık çalışanları hastalığın bulaşıcılığı açısından yüksek düzeyde risk altındadır. Bu durum sağlık çalışanlarının stres, korku, kaygı ve sosyal damgalanma gibi psikososyal sorunlar yaşamalarına neden olmaktadır. Bu çalışmada COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlık çalışanlarının algıladıkları stres durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma Kasım-Aralık 2020 tarihleri arasında İzmir ilinde yer alan 6 eğitim araştırma hastanesi kapsamında COVID-19 için tanımlı klinik, yoğun bakım, poliklinik ve acil servislerde görev alan sağlık çalışanları ile yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini dahil edilme kriterlerini karşılayan 490 sağlık çalışanı oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında "Sağlık Personeli için Tanıtıcı Form" ve "Algılanan Stres Ölçeği" kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan sağlık çalışanlarının algılanan stres düzeyi ölçek puan ortalaması 16,6±5,1, ölçek alt boyutları olan Algılanan Stres ve Algılanan Baş Etme alt boyutları puan ortalamaları ise sırasıyla 11,0±4,1 ve 5,6±2,3 olarak belirlenmiştir. Sağlık çalışanlarından 26-30 yaş grubunda olanların, doktorların, yoğun bakımda çalışanların ve meslek yılı 5-10 yıl arasında olanların algıladıkları stres düzeyinin diğer sağlık çalışanlarına göre yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05).

Sonuç: Araştırmada sağlık çalışanlarının COVID-19 pandemisi nedeniyle algıladıkları stres düzeylerinin orta düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi, algılanan stres düzeyi, sağlık çalışanları

ABSTRACT

Objective: Healthcare workers who are in direct contact with patients during the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic are at high risk for the contagion of the disease. This situation causes healthcare workers to experience psychosocial problems such as stress, fear, anxiety and social stigma. In this study, it is aimed to determine the perceived stress situation by healthcare professionals due to the COVID-19 pandemic.

Methods: The research was carried out between November-December 2020, within the scope of 6 training and research hospitals in the province of İzmir, with healthcare workers working in the clinic, intensive care, polyclinic and emergency services defined for COVID-19. The sample of the study consisted of 490 healthcare professionals who met the inclusion criteria. "Introductory Form for Health Personnel" and "Perceived Stress Scale" were used to collect data.

Results: The mean score of the perceived stress level of the health workers participating in the study was determined as 16.6±5.1 and the mean scores of the scale sub-dimensions Perceived Stress and Perceived Coping were determined as 11.0±4.1 and 5.6±2.3, respectively. It was determined that the perceived stress level of healthcare workers in the 26-30 age group, doctors, those working in intensive care units and those with a professional year of 5-10 years was higher than that of other healthcare workers (p<0.05).

Geliş/Received: 17.01.2022

Kabul/Accepted: 27.02.2022

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Ayşegül ÇELİK,

İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik
Bölümü, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 493 00 00

✉ aysegul.celik@bakircay.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1786-0309

Sunulduğu Kongre: Bu araştırma, COVID-19 Pandemisinde Araştırma-Yayın ve Eğitim Süreçlerine Bakış Kongresi'nde (15-16 Ocak 2021) sözel bildiri olarak sunulmuştur.



Conclusion: In the study, it was determined that the perceived stress levels of the healthcare professionals due to the COVID-19 pandemic were moderate.

Keywords: COVID-19 pandemic, perceived stress level, healthcare workers

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilk olarak 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde bildirilmiş ve 5 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu yeni hastalık salgın olarak tanımlanmıştır. Hastalık, üç ay gibi kısa bir süre içerisinde olguların %80'i Çin'de olmak üzere küresel ölçüde yayılım göstermiştir. Ülkemizde ise ilk COVID-19 olgusu 2020 yılının Mart ayında görülmüştür.^{1,2} COVID-19 klinik bulgular açısından belirtisiz seyredebileceği gibi, solunum yetmezliği ve ölüme varan ciddi sorunlara da neden olmaktadır. Ateş, öksürük, kas ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, ishal ve hemoptizi sık görülen belirtiler arasındadır.³⁻⁵

Virüsün kısa sürede yayılım göstermesiyle birlikte etkilenen ülkelerde virüsten korunma ve yayılımının önüne geçilmesi için toplumsal kısıtlamalar ve ulusal sağlık politikalarında düzenlemeler yapılmıştır. Sosyal mesafenin korunması, el hijyeninin sağlanması, maske kullanımı gibi uygulamaların önem kazanması ve bireysel izolasyon gibi önlemlerin hayata geçirilmesi bireysel ve toplumsal yaşamda farklılıklara yol açarak toplumun tüm kesimlerini farklı düzeylerde etkilemiştir.^{6,7} Pandemi sürecinde ekonomik faaliyetler yavaşlatılmış, iş yerleri kapatılmış, çeşitli bölgelerde sokağa çıkma yasaklarının uygulanmış ve eğitim, spor ve sanat gibi etkinlikler kaldırılmış ya da ertelenmiştir. COVID-19 pandemisiyle mücadelede, sağlık sistemleri ve sağlık alt yapısı üzerinde küresel boyutta zorlanmalar ve baskılar yaşanmıştır. Yaşanan tüm bu olumsuzlukların, toplum ruh sağlığı açısından küresel bir kriz haline geldiği düşünülmektedir. Tüm dünyayı etkileyerek ölümlere neden olan COVID-19 pandemisinde sağlık hizmetinin sunulmasından sorumlu sağlık profesyonelleri, bu zorlu süreçten en çok etkilenen gruplar arasındadır.⁸⁻¹⁰

Sağlık çalışanları, çalışma ortamında maruz kaldıkları kan veya diğer vücut sıvıları ve/veya havadaki enfeksiyon ajanları nedeniyle bulaşıcı hastalıklar açısından önemli ölçüde risk altındadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalarla doğrudan temas halinde olan sağlık çalışanlarının bulaşıcı hastalıklar yönünden yüksek düzeyde riske maruz kaldığı bildirilmektedir. Bu durum pandemi gibi küresel boyuttaki durumlarda daha da önemli hale gelmektedir. Orta Doğu solunum sendromu ve şiddetli akut solunum yolu sendromu gibi geniş ölçüde dünyayı etkileyen önceki salgınlarda görüldüğü gibi COVID-19 pandemisinde de sağlık çalışanları arasında önemli sayıda enfekte olan ve ölüme sonuçlanan olgular bulunmaktadır. Yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, salgınlar sırasında sağlık

çalışanlarının korku, stres, endişe, depresyon ve sosyal damgalanma gibi olumsuzlukları deneyimledikleri belirlenmiştir.¹¹⁻¹³ COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarının ailelerine hastalığı bulaştırma endişesi, kendi can güvenliklerinden emin olmama, enfekte hastalarla yakın temasta bulunma, hastalığa bağlı ölümlerle sık olarak karşılaşma, yakınlarını korumak için evlerinden uzak kalma gibi yaşadıkları durumlar, bu bireylerde davranışsal (performans düşüklüğü), fiziksel (baş ağrısı, mide ağrısı gibi) ve psikolojik (stres, endişe, korku, tükenmişlik gibi) sorunlara neden olmuştur.¹⁴ Pandemiyle mücadelede ön saflarda yer alan sağlık çalışanlarının uzun çalışma saatleri, mesleki tükenmişlik, psikolojik sıkıntı, yorgunluk gibi durumlar yaşamaları nedeniyle, özel tedbirler alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Sağlık çalışanlarının bu duygularla başa çıkması ve iyilik halini sürdürebilmesi hem verilen sağlık bakım hizmetinin kalitesinin sürdürülmesi hem de bakım verilen bireyler için olumlu sağlık çıktılarının elde edilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında ülkemizde sağlık çalışanlarının pandemi nedeniyle algıladıkları stres düzeyini inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Bu bağlamda bu araştırma, COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlık çalışanlarının algıladıkları stres durumunun belirlenmesi amacı ile yürütülmüştür. Çalışmada ayrıca sağlık çalışanlarının algıladıkları stres durumunu etkileyen faktörler incelenmiştir. Yapılan araştırma ile pandeminin gelecekteki olası dalgalarında ya da benzer pandemilerde sağlık çalışanlarının ihtiyaç duydukları desteğin sağlanmasında literatüre katkı sağlayacağı değerlendirilmektedir.

YÖNTEM

Bu araştırma kesitsel tipte olup, araştırmanın evrenini İzmir ilinde yer alan altı eğitim araştırma hastanesi bünyesinde COVID-19 için belirlenen klinik, poliklinik, yoğun bakım ve acil servislerde aktif olarak görev yapan 2053 sağlık çalışanı oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini ise araştırmanın yürütüldüğü kurumlarda belirtilen alanlarda aktif olarak görev yapan, araştırmaya katılmaya gönüllü ve akıllı telefon kullanabilen sağlık çalışanları oluşturmuştur. Araştırma kapsamında örneklem sayısının belirlenmesi için güç analizi yapılmıştır. Güç analizi için etki düzeyi 0,20 ve α değeri 0,05 olup, güç değeri (1- β) 0,80 olarak hesaplanmış ve örneklem sayısı toplamda 305 olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda en az 305 kişiye veri toplama formlarının uygulanması yeterli görülmüştür. Online olarak hazırlanan veri toplama araçları örnekleme yapılmadan tüm sağlık

çalışanlarına gönderilmiş ve tüm soruları cevaplayan 490 sağlık çalışanının sonuçları değerlendirilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada veriler, "Sağlık Personeli için Tanıtıcı Bilgi Formu", "Algılanan Stres Ölçeği" kullanılarak araştırmacılar tarafından toplanmıştır.

Sağlık Personeli için Tanıtıcı Form: Araştırmacılar tarafından literatür taranarak elde edilen bilgiler ışığında hazırlanmış 8 maddeden oluşan bir formdur. Sağlık çalışanlarının cinsiyet, yaş, medeni durum, çalıştığı bölüm, meslek, meslekteki görev süresi, hastanedeki çalışma süresi ve eğitim durumu gibi tanıtıcı verilerine ait sorulardan oluşmaktadır.^{10,12,13}

Algılanan Stres Ölçeği: Bu ölçek, araştırmada sağlık çalışanlarının COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlık çalışanlarının algıladıkları stres durumunun belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Ölçek, 1983 yılında Cohen, Kamarck & Mermelste tarafından geliştirilmiş, güvenilirlik çalışmasında Cronbach's alfa değeri 0,86 bulunmuştur. Bilge ve ark.^{15,16} tarafından Türkçeye uyarlanması yapılan ölçeğin güvenilirlik çalışmasında Cronbach's alfa değeri 0,81 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach's alfa katsayısı ise 0,78 olarak hesaplanmıştır. 5'li likert tipinde (0 hiç, 4 çok sık) hazırlanan ölçeğin üç maddesi ters (4., 5., 6. maddeler), beş maddesi düz ifadelidir (1., 2., 3., 7., 8. maddeler). Ölçekten toplam 0-32 arasında puan alınmaktadır. Algılanan stres (1., 2., 3., 7., 8. maddeler) ve algılanan baş etme (4., 5., 6. maddeler) olmak üzere iki alt ölçeği bulunmaktadır. Ölçek hem toplam puan hem de alt ölçek puanları üzerinden değerlendirilmektedir. Toplam puanın yüksek olması algılanan stres düzeyinin yüksek olması anlamındadır. Alt ölçeklerden alınan puanların yüksekliği ise olumsuz bir durumdur.^{15,16}

Verilerin Toplanması

Bu araştırmada veriler, pandemi koşulları göz önünde bulundurularak online olarak toplanmıştır. Çalışmanın yürütülebilmesi için gerekli olan izinler alındıktan sonra veri toplama formu elektronik ortamda hazırlanmıştır. Araştırma verileri "surveey.com" üzerinden Kasım-Aralık 2020 tarihleri arasında toplanmıştır. Hazırlanan veri toplama formuna ait bağlantı adresi sağlık çalışanlarına WhatsApp uygulaması üzerinden gönderilmiş, soruların cevaplanmasından önce katılımcılar çalışmanın amacı hakkında bilgilendirilerek onayları alınmıştır. Araştırma verileri araştırmacılar tarafından günlük olarak yedeklenmiştir.

Verilerin Analizi

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 (SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, IBM Corp. Armonk, NY) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma grubundan elde

edilen verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Çalışmada ölçek puanları hesaplanmış ve puanların normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları incelenmiştir. Ölçeklerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (Groeneveld ve Meeden, 1984; Moors, 1986; Hopkins ve Weeks, 1990; De Carlo, 1997). Değerler incelendiğinde puanların normal dağılım göstermesi nedeni ile çalışmada parametrik test teknikleri kullanılmıştır. Sağlık çalışanlarının tanıtıcı özelliklerine göre ölçek puanlarının incelenmesinde değişkenlerin grup sayısına göre t-testi ve one-way ANOVA testleri kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için p değeri <0,05 kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için, T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu üzerinden, Sağlık Bakanlığı'na bağlı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (16.11.2020 ve 2020/13-28 karar sayılı yazı), araştırmaya katılan bireylerden ve araştırmada kullanılan Algılanan Stres Ölçeği'nin Türkçe uyarlamasını yapan yazarlardan izinler alınmıştır. Çalışmaya katılım sağlayan tüm gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma prosedürleri Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmada sağlık çalışanlarının tanıtıcı özelliklerine göre dağılımları incelendiğinde, katılımcıların çoğunluğunun (%85,5) kadın, yarıya yakınının (%48,4) 26-30 arası yaş ve 41-45 arası yaş grubunda, yarısından fazlasının (%56,1) evli ve (%61,6) lisans mezunu olduğu belirlenmiştir. Çalışmada yer alan sağlık çalışanlarının çoğunluğunu hemşirelerin (%76,9) oluşturduğu, bunu sırasıyla doktorların (%10,8), ebelerin (%7,6) ve diğer sağlık çalışanlarının (%4,7) izlediği tespit edilmiş; en çok (%87,0) COVID-19 için tanımlı klinik ve yoğun bakım ünitelerinde çalıştıkları görülmüştür. Katılımcıların görev yılı ve çalıştıkları kurumlardaki görev süresine göre dağılımları değerlendirildiğinde ise 5 yıldan daha az hizmet süresine sahip katılımcıların (%29,0) diğer gruplardaki sağlık çalışanlarına göre çoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların yarısından fazlasının (%68,3) çalıştıkları kurumda 5 yıl ve daha az süreyle görev süresine sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Araştırmada sağlık çalışanlarının Algılanan Stres Ölçeği toplam puanları ortalaması $16,67 \pm 5,16$ olarak ve algıladıkları stres düzeyi %52 (orta düzeyde) olarak belirlenmiştir. Alt ölçeklerin toplam puan ortalamaları incelendiğinde ise, Algılanan Stres alt ölçeği puan ortalaması $11,06 \pm 4,11$ (%55 düzey) ve Algılanan Baş Etme alt ölçeği puan ortalaması $5,61 \pm 2,36$ (%47 düzey) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Sağlık çalışanlarının tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	419	85,5
	Erkek	71	14,5
Yaş grupları	25 yaş ve altı	72	14,7
	26-30 yaş	141	28,8
	31-35 yaş	53	10,8
	36-40 yaş	77	15,7
	41-45 yaş	96	19,6
	46 yaş ve üstü	51	10,4
Medeni durum	Evli	275	56,1
	Bekar	215	43,9
Eğitim durumu	Lise	31	6,3
	Ön lisans	47	9,6
	Lisans	302	61,6
	Yüksek lisans	81	16,5
	Doktora	29	5,9
Meslek	Hemşire	377	76,9
	Ebe	37	7,6
	Doktor	53	10,8
	Diğer	23	4,7
Meslek yılı	5 yıl ve altı	142	29,0
	5-10 yıl	106	21,6
	11-15 yıl	69	14,1
	16-20 yıl	57	11,6
	21-25 yıl	59	12,0
	25 yıl ve üstü	57	11,6
Çalışılan hastanedeki görev süresi	1 yıl ve altı	176	35,9
	2-5 yıl	159	32,4
	6-10 yıl	79	16,1
	11-15 yıl	43	8,8
	16 yıl ve üstü	33	6,7
Çalışılan bölüm	Klinik	263	53,7
	Yoğun bakım ünitesi	163	33,3
	Poliklinik	18	3,7
	Acil	46	9,4

Araştırmada sağlık çalışanlarının tanıtıcı özelliklerine göre Algılanan Stres Ölçeği puan ortalamaları incelenmiştir. Yirmi altı-otuz arası yaş grubunda olan sağlık çalışanlarının diğer yaş gruplarındaki sağlık çalışanlarına göre ölçek puan ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=7.609$; $p=0,000$). Sağlık çalışanlarının mesleklerine göre ölçek puan ortalamaları incelendiğinde doktorların ($18,38\pm 5,31$) diğer meslek gruplarındaki sağlık çalışanlarına göre ölçek puan ortalamalarının yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($F=3.388$; $p=0,018$). Araştırmada meslek yılı 5-10 yıl arasında olan sağlık çalışanlarının ($18,74\pm 4,58$) ölçek puan ortalamasının ise, diğer sağlık çalışanlarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=5.732$; $p=0,000$) (Tablo 3).

Araştırmada Algılanan Stres alt ölçeği puanlarının çalışanların yaş, meslek, çalışılan bölüm ve meslek yılına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yirmi altı-otuz yaş aralığında olanların, doktorların, yoğun bakımda çalışanların ve meslek yılı 5-10 yıl arasında olanların diğer sağlık çalışanlarına göre ölçek puan ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Algılanan Baş Etme alt ölçeği puanlarının, sağlık çalışanlarının cinsiyet ve yaş özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Algılanan Baş Etme puanı en yüksek olanların kadın sağlık çalışanları ve yaşı 26-30 arasında olanlar olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi toplum için evrensel bir risk yaratmakla birlikte sağlık profesyonelleri için yüksek risk taşımaktadır. Pandeminin sıhhi doğası gereği sağlık çalışanları pandemi ile mücadelede ön saflarda rol almıştır. Bu çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının COVID-19 pandemisinde algıladıkları stres durumunun orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde, COVID 19 pandemisinde sağlık çalışanlarının stres düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda, araştırma bulgularımızla benzer olarak sağlık çalışanlarının orta düzeyde stres düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir.¹⁷⁻²⁰ Sağlık çalışanları COVID-19'un asemptomatik ve semptomatik bireyler aracılığıyla hızla yayılım yeteneğine sahip olması nedeniyle hastalığa yakalanma riski altındadır. Araştırma kanıtları

Tablo 2. Sağlık çalışanlarının algılanan stres ölçeği ve alt ölçeklerinin puan ortalamaları

Ölçek	n	$\bar{X}\pm SS$	Düzyey	Çarpıklık	Basıklık
Algılanan Stres Ölçeği	490	$16,67\pm 5,16$	%52	0,166	0,103
Algılanan Stres Alt Ölçeği	490	$11,06\pm 4,11$	%55	-0,039	-0,402
Algılanan Baş Etme Alt Ölçeği	490	$5,61\pm 2,36$	%47	0,218	-0,364

\bar{X} : Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 3. Sağlık çalışanlarının tanıtıcı özelliklerine göre algılanan stres ölçeği ve alt ölçekleri puan ortalamaları

Değişkenler		Algılanan Stres Ölçeği			Algılanan Stres Alt Ölçeği			Algılanan Baş Etme Alt Ölçeği		
		\bar{X}	SS	Test/p	\bar{X}	SS	Test/p	\bar{X}	SS	Test/p
Cinsiyet	Kadın	16,78	5,11	1.133	11,05	4,13	-0,096	5,73	2,34	2.661
	Erkek	16,03	5,42	0,258	11,10	4,05	0,923	4,93	2,34	0,008
Yaş	≤25 yaş	15,08	4,64	7.609 0,000	10,18	3,88	7.860 0,000	4,90	2,31	2.889 0,014
	26-30 yaş	18,55	5,06		12,48	3,91		6,07	2,24	
	31-35 yaş	17,77	4,35		12,25	3,24		5,53	1,79	
	36-40 yaş	15,92	5,78		10,58	4,39		5,34	2,55	
	41-45 yaş	15,71	5,00		9,86	4,24		5,84	2,44	
	≥46 yaş	15,49	4,61		10,06	3,77		5,43	2,58	
Medeni durum	Evli	16,72	5,35	0,228	11,09	4,20	0,240	5,62	2,39	0,080
	Bekar	16,61	4,92	0,820	11,00	4,01	0,811	5,60	2,32	0,936
Eğitim durumu	Lise	17,06	4,97	0,162 0,958	11,45	3,69	0,966 0,426	5,61	2,50	1.612 0,170
	Ön lisans	16,60	5,87		10,49	4,67		6,11	2,38	
	Lisans	16,58	5,19		10,89	4,16		5,69	2,34	
	Yüksek lisans	16,99	4,99		11,65	3,80		5,33	2,37	
	Doktora	16,45	4,56		11,59	3,88		4,86	2,18	
Meslek	Hemşire	16,56	5,08	3.388 0,018	10,94	4,06	6.221 0,000	5,63	2,30	1.221 0,302
	Ebe	15,00	5,29		9,57	4,24		5,43	2,53	
	Doktor	18,38	5,31		13,08	3,59		5,30	2,55	
	Diğer	17,13	5,06		10,74	4,50		6,39	2,52	
Çalışılan bölüm	Klinik	16,37	5,19	1.919 0,126	10,73	4,23	3.059 0,028	5,64	2,29	0,071 0,976
	Poliklinik	15,89	5,58		10,50	3,81		5,60	2,45	
	Yoğun bakım	17,44	5,18		11,83	3,83		5,39	2,70	
	Acil servis	15,98	4,56		10,39	4,26		5,59	2,38	
Meslek yılı	≤5 yıl	16,36	5,19	5.732 0,000	11,06	4,26	6.897 0,000	5,30	2,31	1.351 0,242
	5-10 yıl	18,74	4,58		12,67	3,32		6,07	2,07	
	11-15 yıl	16,72	5,61		11,10	4,27		5,62	2,57	
	16-20 yıl	16,30	5,54		10,82	4,33		5,47	2,43	
	21-25 yıl	15,88	4,84		10,25	4,07		5,63	2,57	
	≥25 yıl	14,72	4,38		9,04	3,67		5,68	2,38	
Hastane görev süresi	≤1 yıl	16,68	5,22	0,558 0,693	11,13	4,11	0,685 0,603	5,56	2,41	0,441 0,779
	2-5 yıl	16,93	5,31		11,25	4,08		5,69	2,51	
	6-10 yıl	16,48	4,80		11,05	4,03		5,43	1,97	
	11-15 yıl	16,88	5,47		10,91	4,50		5,98	2,62	
	≥16 yıl	15,52	4,60		9,97	4,04		5,55	1,82	

\bar{X} : Ortalama, SS: Standart sapma, *p<0,05

göstermektedir ki, COVID-19 pandemisi, geçmişteki diğer pandemiler gibi bireylerde mental ve psikolojik sorunlara neden olmuştur. COVID-19 pandemisinde Çin’de yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarında önemli oranlarda (%71) stres yaşadıkları belirlenmiştir.^{21,22} Pappa ve ark.’nın²³ çalışmasında sağlık çalışanlarının stres, kaygı ve depresyon belirtileri nedeniyle COVID-19 salgınında

yoğun bir baskı yaşadıkları belirlenmiş, katılımcıların %2,2-14,5’inde belirtilen semptomların şiddetli düzeyde olduğu bildirilmiştir.²³ Pandemi sürecinde yoğun bakım ünitelerinin tam kapasiteyle hasta kabul etmesi ve ölüm oranlarında artış görülmesi ön saflarda yorulmadan çalışan sağlık çalışanlarının önemli ölçüde stres yaşamalarına neden olmuştur. Olgu sayılarının ve iş yükünün fazla

olması, hayat kurtarıcı tedavi yöntemlerinin yetersiz olması kişisel koruyucu ekipmanların sınırlı olması sağlık çalışanlarının algıladıkları mesleki psikolojik yüke katkıda bulunmuştur. Bu çalışma ile birlikte literatürde yer alan araştırma sonuçları COVID-19'un sağlık çalışanlarının algıladıkları stres için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.^{11,14} Araştırmaya farklı disiplinlerden sağlık çalışanları dahil edilmiş olup yaş, meslek, çalışılan bölüm ve meslek yılı algılanan stres düzeyini etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Algılanan stres alt boyut puanları incelendiğinde ise belirlenene değişkenlere ilave olarak sağlık çalışanlarının çalıştıkları bölümün de stres düzeylerine etkisi olduğu görülmüştür. Çalışmada katılımcılardan 26-30 arası yaş grubunda olanların, doktorların ve meslek yılı 5-10 yıl arasında olan sağlık çalışanlarının algıladıkları stres düzeyi diğer sağlık çalışanlarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca sağlık çalışanlarından 26-30 arası yaş grubunda olanların ve kadınların stresle baş etme düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde, COVID-19 pandemisi nedeniyle sağlık çalışanlarının mental sağlığına yönelik sorunlarını konu alan araştırma sonuçlarının değerlendirildiği bir sistematik derlemede, cinsiyet, meslek, yaş, iş yeri, çalışılan bölüm ve psikolojik faktörlerin yüksek düzeyde anksiyete, stres ve diğer mental belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴ Bu bağlamda, sağlık çalışanlarının pandemi sürecindeki algıladıkları stres düzeyleri için yaş, cinsiyet, meslek, çalışılan bölüm ve enfekte hastaya temas/yakınlık durumu gibi faktörler belirleyicidir ve literatürde yer alan araştırma sonuçları bu çalışmanın bulgularını doğrulamaktadır.^{24,25} Bu çalışmada literatürden farklı olarak doktorların algıladıkları stres durumu diğer sağlık çalışanlarına göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. COVID-19 pandemisi sürecinde Çin'de yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanlarından hemşirelerin stres düzeylerinin ve diğer mental sağlık semptomlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.²² Yapılan bir sistematik derlemede sağlık çalışanlarından kadınların ve hemşirelerin sırasıyla erkeklere ve doktora göre mental sorunları daha yüksek seviyelerde yaşadıkları bildirilmiştir.²³ Croghan ve ark.'nın²⁶ araştırmalarında hemşireler, Algılanan Stres Ölçeği'nden en yüksek puanı almıştır. Hemşireler salgına karşı verilen cevapta sağlık sisteminin omurgası olarak tanımlanmaktadır. Doktor ve hemşirelerin diğer sağlık çalışanlarına göre doğrudan hasta bakımında daha fazla rolü bulunmalarına rağmen, COVID-19 pandemisinde, hemşirelerin mesleğin doğası gereği hasta bakım sürecinde sorumluluklarını yerine getirirken hastayla daha uzun süre bir arada bulunmaları nedeniyle daha fazla stres yaşamaları anlaşılır bir durumdur. Çalışma sonuçlarının bu anlamda farklılık göstermesi, pandeminin sağlık çalışanlarının psikososyal sağlığı üzerindeki etkisinin mesleğe ve bireylerin risk algısına

göre farklılık gösterebildiğini göstermektedir. Araştırmada katılımcıların yoğunlukla yoğun bakım ve klinik ortam gibi hastayla yakın temasta ve uzun süreler aynı ortamda buldukları bölümlerde çalışmalarının da doktorların algıladıkları stres düzeyinin daha yüksek olmasına katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında eğitim düzeyi ve COVID-19 farkındalığı gibi konularda gruplar arasında farklılıklar olabileceği ve bu durumun stres algısını değiştirebileceği söylenebilir. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarının strese karşı dayanıklılık ve baş etme yöntemlerini geliştirebilmeleri ve stres yönetimini sağlayabilmeleri için bireysel farklılıkları göz önünde bulundurarak çalışma koşullarının düzenlenmesi, iletişim becerilerinin geliştirilmesi ve dinlenme/izin aralıklarını kapsayan çalışma programlarının düzenlenmesi gibi organizasyonel stratejiler geliştirilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Araştırmada 26-30 yaş grubundaki sağlık çalışanlarının diğer gruplara göre algıladıkları stres düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Literatüre göre, COVID-19 nedeniyle mortalite ve morbidite riskiyle daha fazla karşı karşıya kalmalarına rağmen, sağlık çalışanlarında ilerleyen yaşla birlikte algılanan stres düzeyinin düştüğü bildirilmektedir.²⁴ Çalışma sonuçlarımız bu bulguyu doğrulamaktadır. Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının stres, dayanıklılık ve baş etme durumlarının incelendiği çalışmada genç sağlık personelinin algıladıkları stres durumunun yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁶ Çınar ve ark.²⁷ tarafından pandemi sürecinde yapılan çalışmada da acil serviste çalışan genç hemşirelerin stres düzeylerinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Genç yaş grubundaki sağlık çalışanlarının daha az deneyime sahip olmalarının pandemi gibi yönetimi zor ve karmaşık durumlarda artan iş stresiyle ilişkili olabileceği muhtemeldir. Bu bilgiler ışığında, pandemi sürecinde verilen sağlık bakım hizmetinin kesintisiz olarak sürdürülmesi ve sağlık çalışanlarının stres düzeylerinin azaltılması için hastane yönetimlerinin personel planlamalarının yapılmasında yaş, cinsiyet gibi sosyo-demografik özellikleri göz önünde bulundurmaları önerilebilir.

Araştırmada yoğun bakımda çalışan sağlık çalışanlarının diğer gruplara göre stres düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde, ön safta çalışan ve COVID-19 hastalarına direkt teması bulunan sağlık çalışanlarının psikososyal distres açısından yüksek risk taşıdıkları belirtilmektedir.^{22,28,29} Wuhan'da yapılan bir çalışmada COVID-19 hastasına direkt temasın mental sağlık riskini artırdığı gösterilmiştir.²⁹ Laurent ve ark.'nın³⁰ çalışmalarında COVID-19 pandemisinin yoğun bakımda çalışan sağlık çalışanlarının mental sağlığını olumsuz

etkilediği belirlenmiş, özellikle pandemiyin yoğun olduğu bölgelerde yoğun bakım çalışanlarının algıladıkları stres düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu kapsamda literatür sonuçları bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Yoğun bakımda COVID-19 hastasına direkt temas halinde olan sağlık çalışanlarının, enfeksiyona yakalanma korkusu, ailelerine enfeksiyonu bulaştırma endişesi yaşamaları ve ailelerini korumak için onlardan uzak kalmaları gibi nedenlerle stres düzeylerini negatif etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmada belirtilmesi gereken bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Pandemi koşulları göz önünde bulundurulduğunda sağlık çalışanlarından araştırma verilerinin yüz yüze toplanması mümkün olmamıştır ve hedeflenen kitlenin tamamına ulaşılamamıştır. Diğer yandan, araştırmaya farklı birimlerde çalışan sağlık çalışanlarının dahil edilmesi, yoğun bakım gibi riskli alanlardan çalışan katılımcıların algıladıkları stres düzeyinin tam olarak belirlenmesinde sınırlayıcı etki yaratmış olabilir.

SONUÇ

COVID-19 pandemisinde yapılan bu çalışmada sağlık çalışanlarının algıladıkları stres durumunun orta düzeyde olduğu görülmüş, yaş, meslek, meslek yılı ve çalışılan bölüm gibi özelliklerin, sağlık çalışanlarının algıladıkları stresi ve baş etme durumlarını etkilediği belirlenmiştir. COVID-19 pandemisinin ve geçmiş pandemilerin sağlık çalışanlarının psikososyal sağlığı açısından risk oluşturduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur. Pandemiyle etkin mücadelede sağlık hizmetinin kesintisiz sürdürülebilmesi ve bakım kalitesinin olumsuz etkilenmemesi için 7 gün 24 saat hizmet veren sağlık çalışanlarının psikososyal sağlığının korunması ve iyilik halinin sürdürülmesi gereklidir. Araştırma bulgularımız ışığında, pandemi döneminde sağlık çalışanlarının psikososyal sağlığının izlenmesi ve gerekli desteğin sağlanmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle hasta bakım sürecinde COVID-19 hastasıyla uzun süre yakın temasta bulunan doktor ve hemşireler ile genç yaş grubunda olan sağlık çalışanlarının yakından izlenmesi, başa çıkma mekanizmalarının güçlendirilmesi ve çalışma şartlarının iyileştirilmesine yönelik bireysel ve organizasyonel stratejilerin geliştirilmesi ve uygulanması önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bakanlığı'na bağlı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (16.11.2020 tarih ve 2020/13-28 karar sayılı yazı).

Hasta Onamı: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ç., S.M., Dizayn: A.Ç., S.M., Veri Toplama veya İşleme: A.Ç., S.M., Analiz veya Yorumlama: A.Ç., S.M., Literatür Taraması: A.Ç., S.M., Yazan: A.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382:970-1.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105924.
3. Tarricone R, Rognoni C. What can health systems learn from COVID-19? *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl Pt t):P4-7.
4. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;291:113190.
5. Alnazly E, Khraisat OM, Al-Bashairh AM, Bryant CL. Anxiety, depression, stress, fear and social support during COVID-19 pandemic among Jordanian healthcare workers. *PLoS One.* 2021;16:e0247679.
6. De Brier N, Stroobants S, Vandekerckhove P, De Buck E. Factors affecting mental health of health care workers during coronavirus disease outbreaks (SARS, MERS & COVID-19): A rapid systematic review. *PLoS One.* 2020;15:e0244052.
7. Lehmann M, Bruenahl CA, Löwe B, Addo MM, Schmiedel S, Lohse AW, Schramm C. Ebola and psychological stress of health care professionals. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:913-4.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA.* 2020;323:1061-9.
9. Rose S, Hartnett J, Pillai S. Healthcare worker's emotions, perceived stressors and coping mechanisms during the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2021;16:e0254252.
10. Lee SH, Juang YY, Su YJ, Lee HL, Lin YH, Chao CC. Facing SARS: psychological impacts on SARS team nurses and psychiatric services in a Taiwan general hospital. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27:352-8.
11. World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. Available from: URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>. Accessed, January 23, 2020.
12. Lee SH, Juang YY, Su YJ, Lee HL, Lin YH, Chao CC. Facing SARS: psychological impacts on SARS team nurses and psychiatric services in a Taiwan general hospital. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27:352-8.
13. Khalid I, Khalid TJ, Qabajah MR, Barnard AG, Qushmaq IA. Healthcare Workers Emotions, Perceived Stressors and Coping

- Strategies During a MERS-CoV Outbreak. *Clin Med Res.* 2016;14:7-14.
14. Rose S, Hartnett J, Pillai S. Healthcare worker's emotions, perceived stressors and coping mechanisms during the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2021;16:e0254252.
 15. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24:385-96.
 16. Bilge A, Ögce F, Genç RE, Oran NT. Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)'nin Türkçe versiyonunun psikometrik uygunluğu. *EĞEHFD.* 2009;2:61-72.
 17. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun.* 2020;88:559-65.
 18. Chatterjee SS, Bhattacharyya R, Bhattacharyya S, Gupta S, Das S, Banerjee BB. Attitude, practice, behavior, and mental health impact of COVID-19 on doctors. *Indian J Psychiatry.* 2020;62:257-65.
 19. Elbay RY, Kurtulmuş A, Arpacioğlu S, Karadere E. Depression, anxiety, stress levels of physicians and associated factors in Covid-19 pandemics. *Psychiatry Res.* 2020;290:113130.
 20. Kumar Anil RN, Karumaran SC, Kattula D, Thavarajah R, Anusa AM. Perceived stress and psychological distress among indian endodontists during COVID-19 pandemic lockdown. *MedRxiv* 2020.
 21. Chua SE, Cheung V, Cheung C, et al. Psychological effects of the SARS outbreak in Hong Kong on high-risk health care workers. *Can J Psychiatry.* 2004;49:391-3.
 22. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e203976.
 23. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:901-7.
 24. Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102119.
 25. Teo I, Chay J, Cheung YB, et al. Healthcare worker stress, anxiety and burnout during the COVID-19 pandemic in Singapore: A 6-month multi-centre prospective study. *PLoS One.* 2021;16:e0258866.
 26. Croghan IT, Chesak SS, Adusumalli J, et al. Stress, Resilience, and Coping of Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health.* 2021;12:21501327211008448.
 27. Çınar D, Kılıç Akça N, Zorba Bahçeli P, Bağ Y. Perceived stress and affecting factors related to COVID-19 pandemic of emergency nurses in Turkey. *J Nurs Manag.* 2021;29:1916-23.
 28. Kang L, Ma S, Chen M, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2020;87:11-7.
 29. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res.* 2020;288:112936.
 30. Laurent A, Fournier A, Lheureux F, et al. Mental health and stress among ICU healthcare professionals in France according to intensity of the COVID-19 epidemic. *Ann Intensive Care.* 2021;11:90.

Kafa Travması Sonrasında Probiyotik Kullanımının İyileşmeye Etkisi

Effect of Probiotics on the Traumatic Brain Injury

© Müge KARAKAYALI¹, © Erdoğan KOCAMAZ², © Şüheda ALPAY³, © Tuna ÖNAL²,
© Mustafa ÖZTATLICI², © Rabia DURUŞMA², © Hasan Fehmi ÖZEL³, © Mesut METE⁴,
© Necip KUTLU³, © Mehmet İbrahim TUĞLU²

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Atf: Karakayalı M, Kocamaz E, Alpay Ş, Önal T, Öztatlıcı M, Duruşma R, Özel HF, Mete M, Kutlu N, Tuğlu Mİ. Effect of Probiotics on the Traumatic Brain Injury. Forbes J Med 2022;3(1):59-67

ÖZ

Amaç: Barsak mikrobiyotası ile beyin arasında iki yönlü bir ilişki olup özellikle travmatik beyin hasarı (TBH) sonrası hasarda oksidatif stres ve enflamatuvar aşama önemli bir role sahiptir. Barsakta oluşan patoloji bu hasarın tedavisinde problem oluşturmaktadır. Probiyotikler (PB) bunu düzenleyerek oluşan oksidatif stres ve gliosisi azaltabilme potansiyelindedir. Bu çalışmada sıçan modelinde TBH oluşturulup PB için bu olası etki araştırıldı.

Yöntem: Erişkin sıçanlarda yüksekten ağırlık düşürme yöntemi ile TBH oluşturulup hergün uygulanmış PB etkisi incelendi. PB uygulaması için enfektif olmayan NBL Probiotic Gold preparatı içerisindeki $2,5 \times 10^9$ *Enterococcus faecium*, $2,5 \times 10^9$ *Lactobacillus acidophilus*, $2,5 \times 10^9$ *Lactobacillus rhamnosus*, $2,5 \times 10^9$ *Bifidobacterium longum*, $2,5 \times 10^9$ *Bifidobacterium bifidum* bakterileri oral uygulandı. Oksidatif stres için endotelial nitroz oksit sentetaz (eNOS), gliosis için glial fibril asidik protein (GFAP) ve S100 ve enflamasyon için interlökin (IL)-10 İHK ile incelendi. Hasar HE için morfolojik skorlama ve immünohistokimya (İHK) için h-skor ile değerlendirildi.

Bulgular: TBH için PB ile anlamlı bir nöron korunmasının ve daha iyi iyileşmenin varlığı HE skorlamasında saptandı. Bu iyileşmenin artan IL6-10 ve azalan eNOS, GFAP ve S100 h-skor bulguları ile paralel olup daha etkin bir tedavinin oluşmasını sağladığı gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, TBH için PB desteği ile oksidatif stres, gliosis ve enflamasyonun azaldığı bulundu. Bu yolla nöron koruma ve iyileşmeyi hızlandırarak daha kaliteli bir tedaviyi sağladığı anlaşıldı. TBH hastalarda PB kullanımının zor ve maliyetli olan kaliteli iyileşmeyi destekleyeceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Travmatik beyin hasarı, probiyotik, oksidatif stres, enflamasyon, gliosis

ABSTRACT

Objective: There is a two way relationship between the gut microbiota and the brain. Oxidative stress and inflammation have important role in this damage of traumatic brain (TB). Pathologic alterations of intestine environment cause more problem for treatment of brain damage. Probiotics (PB) may potential to reduce oxidative stress and gliosis. In this study, experimental TB injury (TBI) was provided to examine this possible effect of PB.

Methods: Weight-drop method was used to produce TBI and the effect of daily PB application was examined. For PB application, non-infective NBL Probiotic Gold preparation 2.5×10^9 *Enterococcus faecium*, 2.5×10^9 *Lactobacillus acidophilus*, 2.5×10^9 *Lactobacillus rhamnosus*, 2.5×10^9 *Bifidobacterium longum*, 2.5×10^9 *Bifidobacterium bifidum* bacteria were administered orally. Oxidative stress was analyzed by endothelial nitric oxide synthase (eNOS), gliosis by glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S100 and inflammation by IL-10 with IHC. Damage was assessed by scoring with HE staining and h-score of IHC.

Geliş/Received: 18.02.2022

Kabul/Accepted: 28.02.2022

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Müge KARAKAYALI

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 260 10 01

✉ muge.karakayali@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-5779-4102



Results: PB caused significant neuron protection and more healing according to HE scoring in TBI. This improvement was in parallel with increasing of h-score IL-10 and decreasing of eNOS, GFAP and S100 which provided better healing.

Conclusion: In this study, damage of TBI was treated with PB which caused decrease of oxidative stress, gliosis and inflammation. By this way, better neuron protection, faster healing and more treatment occurred. This could be very important for patient with TBI which is difficult and cost effective treatment.

Keywords: Traumatic brain injury, probiotic, oxidative stress, inflammation, gliosis

GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH) uzun dönem süren nörolojik hasar, bozulan yaşam kalitesi ve getirdiği birçok sorunlar nedeniyle hala önemli bir problemdir. Klasik tedavi süreçlerinin istenilen yeterlilikte olmaması birçok farklı yaklaşımı ortaya çıkarmaktadır.¹ Bunlardan bir tanesi probiyotik (PB) uygulamasıdır.

TBH ile oluşan primer ve sekonder değişiklikler artan bir enflamasyon, astrogliosis ve ödem ile gerçekleşip nöronların kaybına neden olur. Savunma amaçlı salgılanan parakrin sekresyonlar ile beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi birçok biyolojik faktörün nöron korunmasını sağlaması gerçekleşmektedir. Artan oksidatif stresin nedeni üretilen radikal oksijen formasyonu ve lipid peroksidasyonudur. Astrosit aktivasyonu ve gelişen enflamasyon ödeme sonuçlanmaktadır. Ödem uzun sürmesi hasarın kalıcılığı ve şiddeti ile ilişkili olup davranış bozukluklarına paraleldir. Değişen immün profil bu bozukluklara destek vermektedir.² PB için tüm bu mekanizmalarda etkili olabileceği düşünülmüştür.

Kültür ortamında özellikle laktobacillus suşlarının uygulanması nöron koruyuculuğunda etkinliği gösterilmiştir. Deneysel ve klinik uygulamalarda anksiyete, depresyon, bilişsel yetersizlik, kronik ağrı ve enflamasyonda etkili olduğu düşünülmüştür. Anti-enflamatuvar sitokinleri ve antioksidan enzimleri artırarak, serbest radikalleri azaltarak ayrıca immünolojik dengesizliği düzelterek nörolojik fonksiyonların tekrardan sağlanmasını gerçekleştirmektedir.³

Bu çalışmada sıçan modelinde yüksekten ağırlık düşürme yöntem ile oluşturulan TBH sonrası PB uygulanmasının oksidatif stres, gliosis ve enflamasyonu açısından etkisi incelendi.

YÖNTEM

Etik kuralları ve hayvan haklarına uygun olarak yapılan deneylerde 15 adet ağırlıkları 300±50 gram olan Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların tümü Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilmiş ve tüm deneyler burada yapılmıştır. Sıçanlara anestezi uygulandıktan sonra orta hatta bregma ve lambda olacak şekilde, sünger üzerine yüzüstü yerleştirildi. Kafatasına bir çelik disk oturtuldu. İç çapı 20 mm, dış çapı 25 mm olan bir tüpün içinden 300 gram ağırlığındaki çelik çubuk bir metre

yukardan bırakılarak çelik disk üzerine çarpması ile TBH oluşturuldu.⁴

Hiçbir tedavi yapılmayan kafa travması grubu (TBH), 14 gün boyunca oral gavaj ile 500 uL serum fizyolojik verilen kafa travması grubu (TBH+SHAM) ve 14 gün boyunca oral gavaj ile 500 uL PB verilen kafa travması grubu (TBH+PB) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her grupta (n=5) hayvan kullanıldı.

Enfektif olmayan NBL Probiotic Gold Preparatı (NOBEL-FARMA) içerisindeki $2,5 \times 10^9$ *Enterococcus faecium*, $2,5 \times 10^9$ *Lactobacillus acidophilus*, $2,5 \times 10^9$ *Lactobacillus rhamnosus*, $2,5 \times 10^9$ *Bifidobacterium longum*, $2,5 \times 10^9$ *Bifidobacterium bifidum* bakterileri bir PB Probiatop® ile desteklendi. *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus acidophilus* NCFM®, yaklaşık $2,5 \times 10^9$ CFU dozunda, günde bir kez 500 uL oral olarak 14 gün boyunca uygulandı.³

Örnekler 14 gün sonra çıkartılıp, %4 formaldehit ile fikse edilip parafin gömülü bloklardan alınan koronel kesitlerin hemotoksilen eozin (HE) (01562E; Surgipath, Bretton, Peterborough, Cambridgeshire ve 01602E; Surgipath, Bretton) ile boyanması ve fotoğraflanması ile incelendi. Kör yöntemle hasar iki histolog tarafından +1 (hasar yok veya çok az) ile +5 (hasar çok fazla) arasında skorlandı.⁵

İmmünohistokimya (İHK) ile oksidatif stres için eNOS (anti-eNOS; sc-654, Santa Cruz Biotechnology), gliosis için GFAP ve S100 (sc58839, Santa Cruz Biotechnology) ve enflamasyon için IL-10 bakıldı. Alınan kesitler İHK boyama için bir gece 60 °C'lik etüvde tutulduktan sonra, 30 dakikalık iki kez ksilen ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Ardından %95'ten %60'a azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletildi. Dakopen ile sınırlandırılan alanlarda oda sıcaklığında %0,5'lik tripsin solüsyonu (800.729.8350, ScyTek Laboratories, Inc., Logan, UT, Amerika Birleşik Devletleri) içinde 15 dakika tutulan kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3 H₂O₂ uygulandı. Üç defa 5 dakika PBS (TA-125- UB; Lab Vision, Fremont, CA, Amerika Birleşik Devletleri) ile yıkanan kesitlere bloklama amacıyla 1 saat bloklama solüsyonu ile muamele edildi. Bloklama solüsyonu dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikolar e-NOS, GFAP, S100 ve IL10 ile bir gece inkübe edildi. Ertesi gün tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler, anti-mouse biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz ikincil antikoru (85-9043 Zymed Histostain kit;

Zymed, San Francisco, CA, Amerika Birleşik Devletleri) ile 30 dakika boyandı. Yine üç defa 5 dakika tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler, oluşturulan immünohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğüne saptamak amacıyla DAB ile 5 dakika boyandı. Mayer's hematoksilen (72804E; Microm, Walldorf, Almanya) ile artalan boyaması sağlandıktan sonra distile su ile 10 dakika yıkanan kesitler kapatma medyumu ile kapatıldı.⁴

İstatistiksel Analiz

İmmünohistokimyasal boyama sonuçları H-skor ile incelenerek, boyanma oranı semikantitatif olarak derecelendirildi. H-skor = $\sum Pi(I+1)$. Burada, I boyama yoğunluğunu göstermektedir (0= ekspresyon yok, 1= hafif, 2= orta ve 3= yoğun) ve Pi her yoğunluk için boyanan hücre yüzdesidir. Daha sonra "(1+boyanma şiddeti/3) x boyanma oranı" formülü ile toplam skor hesaplandı. Elde edilen bulgular ile gruplar arasındaki farklılık One-Way ANOVA testi ile saptanarak ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olympus BX40 ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirildi.⁴

BULGULAR

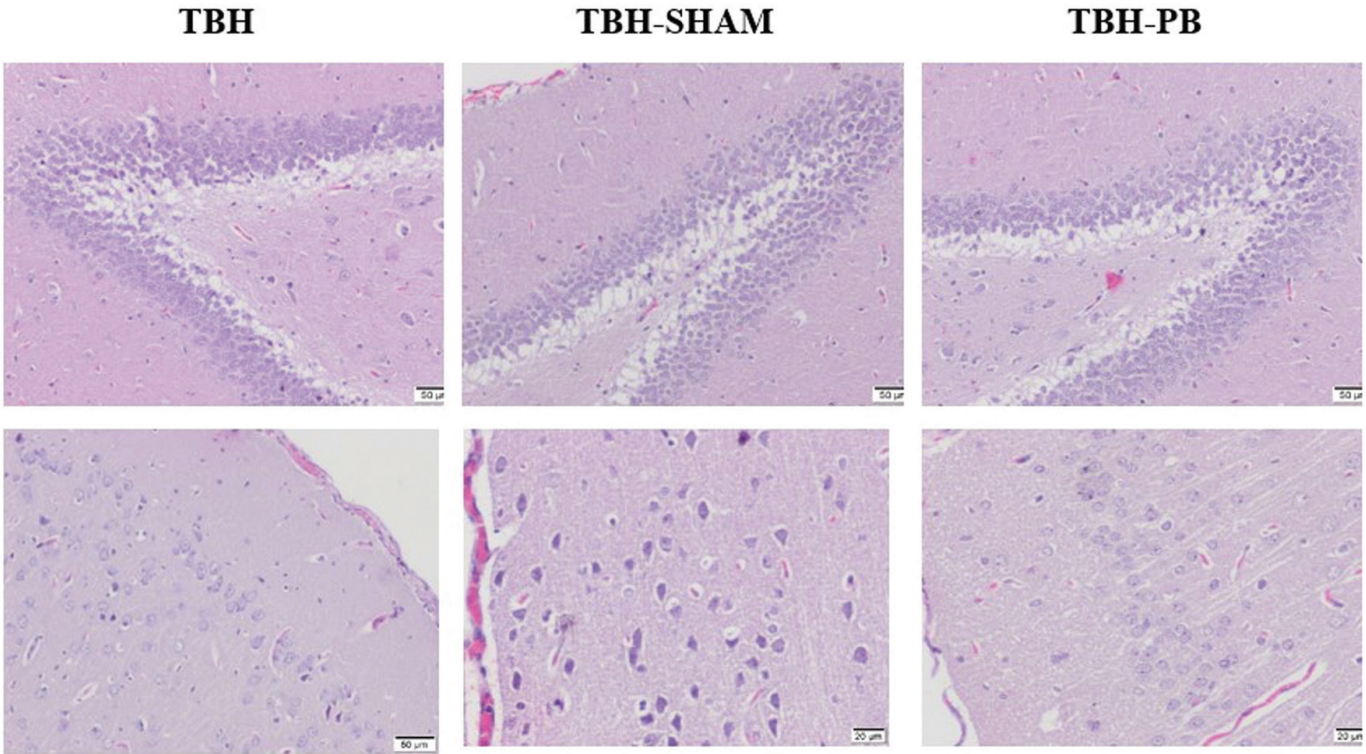
Normal histolojik görünüm ile karşılaştırıldığında korteks (KT) ile hücre yoğunluğunda ve tabaka kalınlığında azalma, hücrelerde disorganizasyon, artmış vakuolleşme ve piknosis,

genelde yaygın dilate kapillerler gözlenmektedir. Yaygın anoksik nöronlar, nöronlarda küçülme ve şekil bozuklukları ile piknotik hücreler gözlenmektedir. HE boyamalarında hipokampus (HK) ve KT için PB uygulamasının oluşan hasarı geriletteği gözlemlendi (Şekil 1). TBH ile patolojik değişikliklerin PB ile anlamlı ($p<0,05$) olarak gerilediği saptandı (Grafik 1).

TBH ile HK (Şekil 2) ve KT (Şekil 3) için artan oksidatif stresin PB uygulaması sonrasında eNOS İHK ile azaldığı ve yapılan uygulamaların oluşan serbest radikalleri geriletteği gözlemlendi. TBH ile artan gliozisin PB ile GFAP boyamalarında gerilediği saptandı. Reaktif astrositlerin katılımını gösteren s100 İHK boyamalarında da benzer şekilde PB uygulaması bu aktivasyonu gerilette. TBH ile artan enflamasyonun IL-10 boyamaları ile saptanan PB uygulaması ile geri döndürüldüğü bulundu (Grafik 2).

TARTIŞMA

Barsak mikrobiyotası ile TBH arasındaki ilişki çok az çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen ilgili moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Barsakta oluşan patoloji bu hasarın tedavisinde problem oluşturmakta ve PB uygulaması bunu düzeltmektedir. TBH için son yıllarda kullanım bulan bir ürün olan PB antioksidan, anti-enflamatuvar ve immün modülatör etkileri ile başarılı olmaktadır. Beynin morfolojik iyileşmesi yanı sıra



Şekil 1. HE boyama ile HK ve KT için TBH sonrası PB uygulamasının etkisi

HE: Hemotoksilen eozin, HK: Hipokampus, KT: Korteks, TBH: Travmatik beyin hasarı, PB: Probiyotik

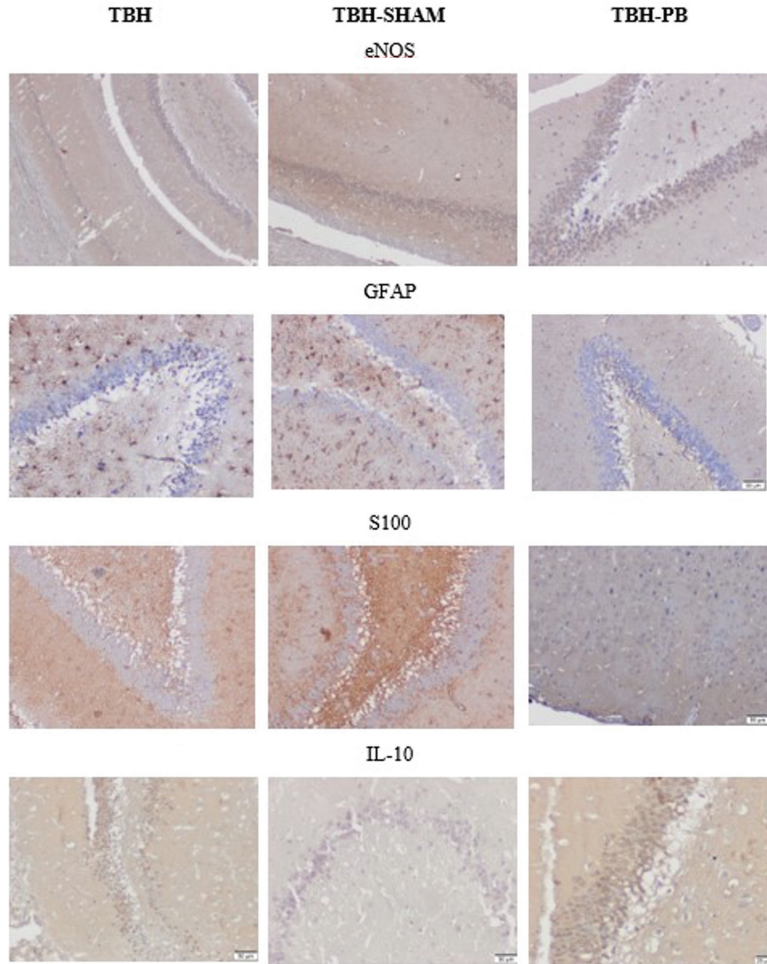
öğrenme ve duygusal iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir. Kültür ortamında PB için nöron fonksiyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu çalışmada sıçan modelinde TBH oluşturulup PB etkisi araştırıldı. Oksidatif stres için NOS, Gliosis için GFAP ve S100, enflamasyon için IL-10 İHK ile gösterildi. Hasar HE boyamalarda morfolojik skorlama ve İHK parametreler h-skor ile değerlendirildi. Çalışmamızda PB destekli TBH için oksidatif stres, gliosis ve enflamasyonu azalttığı, nöron koruma ve iyileşmeyi hızlandırarak daha kaliteli bir iyileşmeyi sağladığı anlaşıldı.

TBH ile HK ve KT bölgelerinde patolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. PB uygulamasının bu değişiklikleri önemli ölçüde azalttığı ve nöronal kaybı HE boyamaları ve skorlamaları ile birçok çalışmada gösterilmiştir.⁶⁻⁸ Çalışmamızda önceki çalışmalara benzer biçimde oluşan hasarı PB uygulamasının azalttığı saptandı.

TBH tedavisinde PB kullanımı ilişkisi beyin-barsak eksenindeki bozulmalar, çeşitli gastrointestinal bozuklukların ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının ve

TBH dahil yaralanmaların ilerlemesinde rol oynamasından kaynaklanmaktadır.^{1,9} Kronik TBH sırasındaki enterik patojen enfeksiyonu kortikal lezyon hacmini kötüleştirilmiş; bununla birlikte, kronik TBH sırasında enterik tehdidin zararlı etkilerinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar anlaşılabilir. Bu klinik öncesi çalışma, PB ile kronik TBH sırasında barsak iltihabının, ilişkili nörodavranışsal ve nöropatolojik sonuçlarını, sistemik iltihaplanma ve disotonomi üzerindeki etkisini saptamıştır.^{3,10} Bu çalışmalara benzer biçimde bizim bulgularımızda PB kullanımının TBH tedavisine katkı sağladığını gösterdi.

Çalışmamızda TBH ile oluşan morfolojik hasarın belirgin oksidatif stres ile gerçekleştiği ve bunun PB ile engellendiği gösterildi. Önceki bir çalışmada TBH öncesi ve sonrası çeşitli zamanlarda Epigallocatechin gallat (EGCG) bitki ekstre uygulamasının, sıçanlarda serbest radikal oluşumunu ortadan kaldırarak nöronal dejenerasyon ve apoptotik ölümün inhibisyonuna ve bilişsel bozulmanın iyileşmesine neden olduğu gösterilmiştir. TBH sonrası 1., 3. ve 7. günlerde,



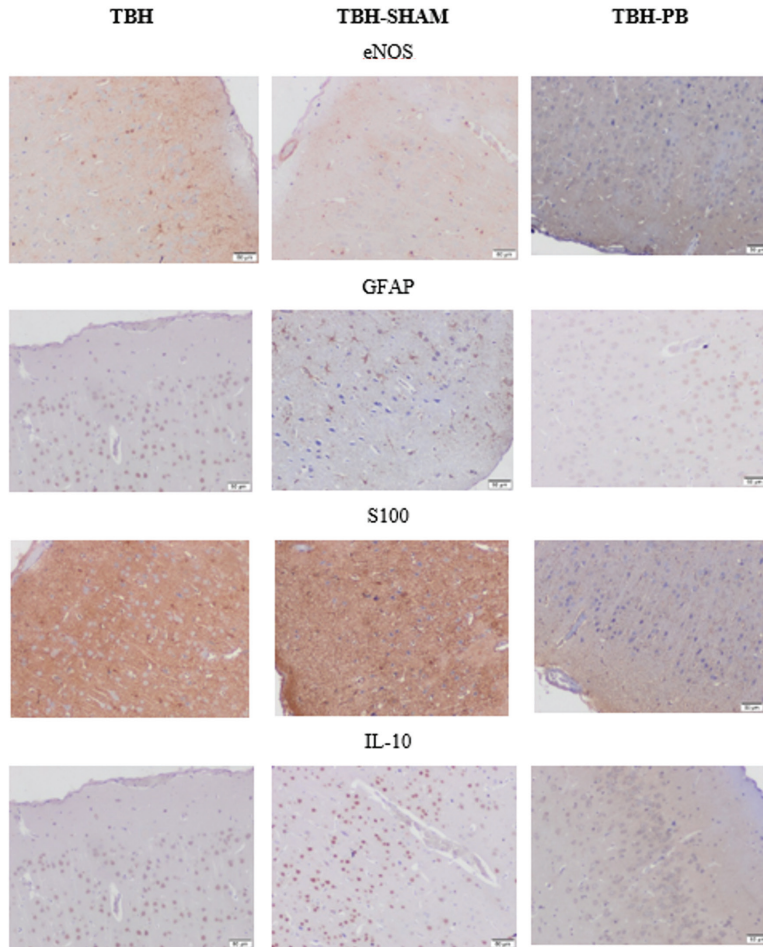
Şekil 2. İHK boyama ile HK için TBH sonrası PB etkisi

İHK: İmmünohistokimya, HK: Hipokampus, TBH: Travmatik beyin hasarı, PB: Probiyotik, IL-10: İnterlökin-10, eNOS: Endotelial nitroz oksit sentetaz, GFAP: Glial fibril asidik protein

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin-, 4-hidroksi-2-nonenal- ve tek iplikli DNA (ssDNA)-pozitif olduğunu ortaya çıkarmıştır. EGCG'nin, TBH tarafından hasar gören alan çevresinde serbest radikal kaynaklı nöronal dejenerasyonu ve apoptotik ölümü engellediği gösterilmiştir.¹¹ Bir diğer bitki ekstraktı olarak *Ilex pubescens* Çin tıbbında geleneksel olarak yaygın olarak kullanılan bir tedavi olup fokal serebral iskemi/reperfüzyon hasarının sıçan modelindeki potansiyel mekanizmaları için incelenmiştir. Toplam nitrik oksit sentaz, NOS ve nitrik seviyeleri oksit (NO), interlökin-1 β (IL-1 β) azalttığı ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ile IL-10 düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Oksidatif stresin azaltılmasının nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir.¹² Sonuçlarımız oksidatif stres için önceki literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu ve PB etkisinin önemini gösterdi.

Çalışmamızda TBH ile HK hasarı ile belirgin gliozis olduğu PB ile kullanımlarının bunu engellediği gösterildi. Astroglial iskeletin bir parçası olan GFAP ve

astroglial protein olan S100B, TBH için kabul edilmiş belirteçlerdir. Klinik çalışmalarda, GFAP ve S100B için beyin hasarında prognoz ve tedavi için önemli olacağını göstermiştir.^{13,14} Son çalışmalar, Nestin'in vaskülatürle ilişkili hücrelerde hücre yapısını yeniden şekillenmeyi kolaylaştırdığını ileri sürmüştür. İskemide nestin ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada hippokampus CA1 için tüm nestin-pozitif hücreler reaktif astrositler olarak bulunmuştur. Nestin pozitif hücrelerin neredeyse tamamı aynı zamanda nöral/gliyal progenitörler olup Sox-2 veya Sox-9 pozitif bulunmuş ayrıca bazı hücreler de Ki-67 için pozitif saptanmıştır. Tüm nestin pozitif astrositlerin farklı bir post-mitotik astrosit popülasyonunda eksprese edildiği bilinen kalsiyum bağlayıcı protein S100 β için de pozitif olduğu görülmüştür. TBH ile artan gliozis farelerde frontal KT, CA1 ve 3 bölgelerinde GFAP-pozitif hücrelerin sayısının önemli ölçüde artması ile ortaya konmuştur.¹⁵ Çalışmamızda TBH ile HK ve KT hasarı ile belirgin gliozis olduğu ve PB uygulamasının bunu engellediği gösterildi.

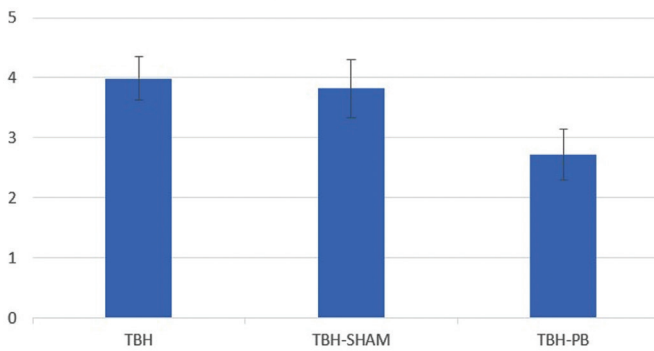


Şekil 3. İHK boyama ile KT için TBH sonrası PB etkisi

İHK: İmmünohistokimya, KT: Korteks, TBH: Travmatik beyin hasarı, PB: Probiyotik, IL-10: İnterlökin-10, eNOS: Endotelial nitroz oksit sentetaz, GFAP: Glial fibril asidik protein

Çalışmamızda TBH ile artan enflamasyonun PB uygulaması ile engellediği gösterildi. TBH kanamalar, hasarlı miyelin ve nöronal hücreler dahil olmak üzere nekrotik artıklar üzerinden moleküler faktörler ile enflamatuvar bir yanıt başlatır. TBH kaynaklı enflamasyonda öne çıkan moleküller, proenflamatuvar sitokinler ve anjiyojenik faktörlerdir. Sıkı bağlantıların bozulması, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve adezyon moleküllerinin artan ekspresyonu görülür. Böylece lökosit ve protein ekstrasvasyonu gelişir. Bu değişikliklerde PB etkisinin olduğu düşünülmektedir. Beyin-barsak eksenini, nöroendokrin ve immünolojik sinyal yollarını ve çift yönlü sinir mekanizmalarını içeren karmaşık bir ağdan oluşur. Barsak mikrobiyomunu değiştirmek bu eksenini değiştirir ve sırayla beyin hasarı ve nöroenflamatuvar süreçleri etkileyebilir. Son yıllarda, gastrointestinal mikrobiyom popülasyonunun aktivite ve bileşiminin, merkezi sinir sisteminin homeostazını etkileyen yukarıda belirtilen tüm yollar yoluyla beyni etkilediği gösterilmiştir. Barsak mikrobiyomu, nöroenflamasyon, anormal kan beyin bariyeri geçirgenliği, bağışıklık sistemi tepkileri, mikroglial aktivasyon ve mitokondriyal disfonksiyon dahil olmak üzere TBH kaynaklı patolojilerin ilerlemesi için temel olan hücre ve moleküler süreçlerin modülasyonunda yer alır. Beyin ve barsak mikrobiyomu arasındaki etkileşimin esas olarak enterik sinir sistemi ve vagus siniri yoluyla serotonin veya dopamin dahil nöroaktif bileşikler ve endotoksin, nörotransmitterler, nörotrofik faktörler ve sitokinler dahil bakteriyel metabolitler tarafından aktivasyon yoluyla gerçekleştiği varsayılmıştır. PB, sindirim sisteminin normal dengesini korumaya ve/veya hastalıkları yönetmeye yardımcı olabilecek canlı mikroskobik organizma türlerinin tedavide kullanılan ürünleridir. Bir dizi otoimmün, psikiyatrik, kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluk, barsak mikrobiyotasının dengesizliği ile ilişkilendirilebilir.¹⁶

TBH için PB ETKİSİ - HE

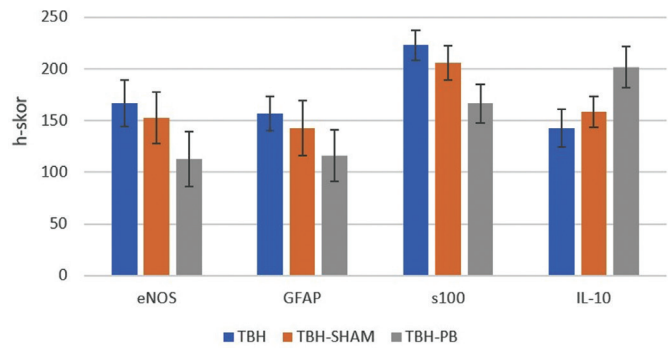


Grafik 1. TBH için PB uygulamasının morfolojik skora ile değerlendirilmesi

TBH: Travmatik beyin hasarı, PB: Probiyotik, HE: Hemotoksilen eozin

TBH sonrası, ekzojen kök ve endojen nöral kök hücrelerin proliferasyonu uyarılır, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve nöroenez indüksiyonu olur, kan-beyin bariyerinin bozulmasından sonra, makrofajlar, fagositik, proteolitik ve proenflamatuvar fonksiyonlar bir başlangıç fazını uyarırken, ikinci faz, rejenerasyon, büyüme, anjiyogenez ve matris birikimini içeren anti-enflamatuvar fonksiyonlar ile karakterize edilir. Mikroglia enflamatuvar olayları başlatır. Bu şekil aynı zamanda nötrofil istilasını ve bunların vasküler geçirgenliğin değişmesini ve lizozomal enzimlerin salgılanması yoluyla oksidatif hasara katkısını ve serebral kan akışındaki değişiklikleri içeren beyin travmasının patolojik süreçleri izlenir. Ayrıca nötrofiller, IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinleri serbest bırakarak etki eder. Mikroglia, monositler, makrofajlar ve nötrofiller, kan-beyin bariyeri hasarı sergileyen alanları işgal eder ve integrin reseptörleri de dahil olmak üzere nötrofil yapışma faktörlerinin kapsamlı bir şekilde düzenler.¹⁷ Bir çalışmada, 21 günlük çoklu suş PB tüketiminin HK hasarı, uzamsal ve öğrenme belleği ve beyin hipoperfüzyonlu bir fare modelinde etkisi incelenmiştir. Fare modelinde, 20 dakika ve 24 saat reperfüzyon için bilateral ortak karotid arter oklüzyonu ile serebral hipoperfüzyon oluşturuldu. 10^7 , 10^8 ve 10^9 CFU/gün konsantrasyonlarında birkaç PB bakterinin karışımları, 3 hafta önce oral yoldan uygulanmış. Mekansal ve öğrenme belleği, histolojik hasar ve apoptoz, iskemiden 24 saat sonra HK'nin CA₁, CA₃ ve dentat girusunda değerlendirilmiştir. MDA içeriği ve BDNF düzeyi ELISA tekniği ile ölçülmüştür. PB profilaktik, her üç konsantrasyonda da HK'nin CA₁, CA₃ ve DG'sindeki apoptotik hücre sayısını ve nöron ölümünü önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca 10^9 -CFU/günde boyutsal hafıza bozukluğunu ve nörolojik disfonksiyonu düzeltmiştir.¹⁸ Kolesterol düşürücü ajan olan simvastatinin, TBH sıçanlarda VEGF ve BDNF

TBH için PB etkisi - İHK



Grafik 2. TBH sonrası PB etkisinin h-skor ile değerlendirilmesi

İHK: İmmünohistokimya, TBH: Travmatik beyin hasarı, PB: Probiyotik, IL-10: İnterlökin-10, eNOS: Endotelial nitroz oksit sentetaz, GFAP: Glial fibril asidik protein

ekspresyonunu artırdığı ve Akt aracılı sinyal yolunun aktivasyonu sağladığı gösterilmiştir. Böylece davranış, biliş ve histolojik olarak tedavi etkinliği bulunmuştur. PB kullanımının TBH için VEGF ve damarlanmayı arttığı ve nöronları koruduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.¹⁹ TBH sonrası endojen onarım sürecini uyarmak için VEGF kullanmak nörojeneratif tıpta önemli bir yaklaşım olabilir. VEGF hipokampal nörojenezini artırabilen moleküllerden biridir. Bir çalışmada, Flk1 (VEGF reseptörü 2) yoluyla VEGF sinyalinin deneysel TBH sonrası nörojenik sürece etkisi incelenmiştir. Flk1'in hem subgranüler katmandaki nöroblastlar tarafından hem de HK'nin yetişkin dentat girusundaki olgunlaşan granül nöronlar tarafından ifade edildiğini gösterilmiştir. Sıçanda lateral sıvı perküsyon hasarı sonrasında, aynı taraf DG'de yüksek VEGF seviyeleri ve ayrıca *de novo* nöronların sayısında artış saptanmıştır. VEGF ve Flk1'in nörojenik sürece katılımını doğrudan test etmek için, Flk1'in bir inhibitörü olan rekombinant VEGF veya SU5416'yı yaralı hayvanların ipsilateral serebral ventrikülüne verildiğinde VEGF infüzyonunun BrdU+/Prox1+ yeni nöron sayısını önemli ölçüde artırdığı ve TUNEL+ hücrelerinin sayısını azalttığı görülmüştür. VEGF için TBH sonrası *de novo* hipokampal nörojenezine aracılık ettiği, hasarlı beyindeki nöroblastların proliferasyonundan ziyade ağırlıklı olarak *de novo* granül nöronlarının hayatta kalmasına aracılık ettiği ve VEGF reseptörleri ve diğer moleküler mekanizmalar da yaralanmayı takiben artan nörojenezine aracılık etmede rol oynadığı düşünülmüştür.^{5,20} Bizim çalışmamızda da MKH, PB ve birlikte uygulamalarında damarlanmanın artırıldığı VEGF ile gösterildi. Sonuçlarımız önceki literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu ve PB etkisinin önemini gösterdi.

Çalışmamızda TBH ile azalan anti-enflamatuvar sitokin IL-10 düzeyinin PB kullanımları ile arttığı gösterildi. Adipoz kaynaklı MKH için sepsis kaynaklı akut akciğer hasarını iyileştirebileceğini ve Firmicutes ve Bacteroidetes gibi barsak mikrobiyotasındaki mikroorganizma popülasyonlarını değiştirebileceğinin düşünüldüğü bir çalışmada artan enflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri, TNF- α ve IL-10 PB kullanımı ile önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. MKH tedavi ile sepsisli sıçanlarda barsak mikrobiyotasının çeşitliliğini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır. MKH barsakta faydalı bakteri oranını artırmış, zararlı bakteri oranını azaltmış ve barsak mikrobiyotasını normalleştirmiştir.²¹ Son zamanlardaki ilerlemelere rağmen, sağlık ve hastalıkta mikrobiyom ve nöro-bağışıklık arasındaki etkileşimin incelenmesi henüz bilinmemektedir. Bazı çalışmalar, nöro-bağışıklık bağlamında bu tür varsayılan "barsak-beyin eksenini" yönlendiren olası mekanizmalara ışık tutmuştur. Örneğin, antibiyotik tedavisi ile barsak kommensal bakterilerinin tükenmesi, farelerde deneysel otoimmün ensefalomyelinin

ilerlemesini azaltmış, bunun IL-10 üreten düzenleyici T-hücre indüklenmesinin aracılık ettiği öne sürülmüştür.²² M1-benzeri "proenflamatuvar" hücrelerin genellikle zararlı olduğu varsayılsa da iyi düzenlenmiş bir M1-benzeri yanıt TBH sonrası nöroprotektif olabileceği düşünülmüştür. Ancak aşırı M1 benzeri bir yanıt, ikincil beyin hasarına yol açabilir ve kendi kendine yayılan bir hiperenflamatuvar duruma yol açabileceği ön görülmüştür. IL-4 ve IL-13 uyarısına bir yanıt olan M2a benzeri "alternatif" fenotip, anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimi ve artan fagositik aktivite ile ilişkilidir. M2c benzeri "deaktive edilmiş" fenotip, IL-10'a, glukokortikoidlere veya apoptotik hücrelerin alımına yanıt olarak ortaya çıkar ve doku onarımını ve yeniden şekillenmeyi düzenleyebileceği anlaşılmıştır. Travma veya ikincil hasar ile doku iskemisini ekleyerek beyindeki lokal enflamatuvar yanıtı güçlendirmektedir. Bunun yerine deneysel ve klinik çalışmalar, ikinci zararın sitokin yanıtını daha anti-enflamatuvar bir fenotipe kaydırdığını ve IL-10 yanıtını güçlendirdiğini ortaya koymuştur. TBH ve ardından şiddetli hemorajik şok ile politravma modelinde, serum IL-10 seviyeleri tek başına TBH ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 kat ve tek başına hemorajik şok ile karşılaştırıldığında 30 kat artmıştır.²³ TBH için enflamatuvar tepkiler genellikle IL-10 ve TGF- β gibi anti-enflamatuvar sitokinler tarafından dengelenir. IL-10, STAT3 aracılığıyla sinyal veren, TBH hastalarının BOS'sinde bulunan ve dolaşımdaki monositlerle ilişkilendirilen güçlü bir anti-enflamatuvar sitokindir.²⁴ Yaralanmadan önce intravenöz IL-10 enjeksiyonunun, sıvı perküsyon yaralanmasını takiben sıçanlarda TNF- α ekspresyonunu azalttığı ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.²⁵ Bu veriler, IL-10 için yaralanmadan hemen sonra uygulandığında nöroprotektif olabileceğini ve periferik bağışıklık sistemi üzerinden hareket edebileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da PB uygulaması ile enflamasyonun azaltıldığı ve bunun IL-10 ile ilişkili olduğu gösterildi. Sonuçlarımız önceki literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu ve PB etkisinin önemini gösterdi.

Barsak mikrobiyomu ile TBH arasındaki ilişki çok az çalışmada gösterilmiştir. Bunlar arasında Parkinson gibi hastalıklarda saptanmıştır.^{26,27} Bir çalışmada hematopoetik kök hücre transplantı yapılmış insan ve farelerde *Barnesiella* cinsinin Vancomycin'e dirençli *Enterococcus fecalis* suşlarının büyümesini engellediği saptanmıştır.^{28,29} Yapılan bir çalışmada TBH ile gelişen barsak patojen enfeksiyonu ile daha da kötüleşen bir durum saptanıp sekonder ikincil hasar ile ilişkilendirilmiştir. Farelerde TBH sonrası 28. günde dekstran ile indüklenen barsak enfeksiyonunun davranış ve motor bozukluklar ile HK nöron ölümü ve gliozisi daha da artırmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan analizde HK nöroenflamatuvar gen artışının barsakta oluşturulan

enfeksiyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür.^{30,31} Spinal kord hasarlı hastalarda nörolojik bozukluklarla barsak disbiyozu arasında bir ilişkiyi göstermek için fare modellemesinde PCR ile barsak mikrobiyomu araştırılmıştır. Kontrol ile karşılaştırıldığında fekal örneklerde spinal kord hasarı yapılmış fareler için *Firmicutes*, *Christensellaceae* ve *Butrycicimonas* türlerinin anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Fekal mikrobiyata transplantı yapılan farelerde bu düşüşün geri çevrildiği görülmüştür. Spinal kord hasarı ile *Blautia*, *Anaerostipes* ve *Lachnospiraceae* NK4K136'nın anlamlı azalışına karşılık *Bilophila* anlamlı artışı bulunmuştur. Fekal mikrobiyom transplantı ile bu durumun tersine çevrildiği tespit edilmiştir. Ayrıca fekal örneklerde artan kısa zincirli yağ asitlerinin arttığı saptanması intestinal geçirgenliğin ve lökomotor iyileşmenin nedeni olduğu düşünülmüştür. Fekal transplantına bağlı bu değişiklikler spinal kord için IL-Beta ve NF-kappa B azalması ile sonuçlanıp barsaktan gelen bir sinyal mekanizmasının varlığını göstermiştir.³²⁻³⁴

Son araştırmalar, PB için kan-beyin bariyeri, miyelinsasyon, nörojenez ve mikroglial olgunlaşma gibi nörojeneratif süreçleri şekillendirmede önemli roller oynadığını göstermektedir. Disbiyotik bir barsak ortamının, beyinde yaptığı etkilerden yola çıkıp, kan-beyin bariyeri geçirgenliği, nöroenflamasyon, astroglia aktivasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon gibi TBH kaynaklı patolojileri hafifleterek hücrel ve moleküler fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmektedir. Çalışmamızda, PB uygulamasının oksidatif stresi, enflamasyonu ve gliozisi azaltarak TBH için anlamlı bir yarar sağladığı gösterildi. Alınan sonuçlar ile PB uygulamasının gelecekte daha iyi tedavi ve hasta yaşam kalitesi sağlayabileceği düşünüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlamaları olarak yüksekte ağırlık düşürmenin oluşturduğu TBH için tam olarak bir standardizasyonun gerçekleştirilememesi, PB uygulamasına bağlı barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin ortaya konamaması ve sıçan aplikasyonu olan manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi sonuçları yapılamadığından iyileşmenin tam olarak gösterilememesi söylenebilir.

SONUÇ

TBH tedavisi zor ve maliyetleri yüksek bir hastalıktır. Hasta yaşam kalitesini artırmak için yeni arayışlar sürmektedir. Bu çalışmada son zamanlarda klinik kullanım bulan PB için barsak mikrobiyomunun düzenlenmesi ve beyin hücrelerindeki olumlu etkileri nedeniyle artan bir araştırma potansiyeli bulunan bu ürünün etkisi ve mekanizması incelendi. Deneysel sıçan modelinde yüksekte ağırlık düşürme ile gerçekleştirilen beyin hasarının oksidatif stres, gliozis ve enflamasyon parametreleri bakıldı. PB

uygulamasının TBH için zararlı etkileri olan bu parametreleri geri döndürerek anlamlı bir şekilde nöronları koruduğu ve hasarı azalttığı bulundu. Bu bulguların klinik anlamı olabilecek önemi olduğu düşünüldü.

Etik

Etik Kurul Onayı: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (no: 27.04.2021/71.637.435/189 ve tarih: 14.06.2021).

Hasta Onamı: Hayvanlar üzerinde yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.K., M.M.İ.T., Dizayn: M.K., M.İ.T., M.M., Veri Toplama veya İşleme: Ş.A., T.Ö., M.Ö., R.D., Analiz veya Yorumlama: M.K., M.İ.T., M.M., Literatür Tarama: E.K., N.K., Ş.A., F.Ö., Yazan: M.K., M.İ.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmayı finanse eden Manisa Celal Bayar Üniversitesi Rektörlük Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne proje no: 2020-063 desteğinden dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Rice MW, Pandya JD, Shear DA. Gut Microbiota as a Therapeutic Target to Ameliorate the Biochemical, Neuroanatomical, and Behavioral Effects of Traumatic Brain Injuries. *Front Neurol*. 2019;10:875.
2. Willing AE, Das M, Howell M, Mohapatra SS, Mohapatra S. Potential of mesenchymal stem cells alone, or in combination, to treat traumatic brain injury. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26:616-27.
3. Akhoundzadeh K, Vakili A, Shadnoush M, Sadeghzadeh J. Effects of the Oral Ingestion of Probiotics on Brain Damage in a Transient Model of Focal Cerebral Ischemia in Mice. *Iran J Med Sci*. 2018;43:32-40.
4. Mete M, Alpay S, Aydemir I, et al. Therapeutic effects of Lacosamide in a rat model of traumatic brain injury: A histological, biochemical and electroencephalography monitoring study. *Injury*. 2021;52:713-23.
5. Mete M, Vural K, Cezayirli E, Varol T, Tuğlu Mİ. Role of nitric oxide in the regulation of pain after nociceptive stimuli in rat spinal cord. *Cukurova Med. J*. 2018;43:634-9.
6. Li Y, Chavko M, Slack JL, et al. Protective effects of decay-accelerating factor on blast-induced neurotrauma in rats. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:52.
7. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.
8. Song A, Shen N, Gan C, et al. Exploration of the relationship between intestinal flora changes and gut acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation.

- Transl Pediatr. 2021;10:283-95.
9. George AK, Behera J, Homme RP, Tyagi N, Tyagi SC, Singh M. Rebuilding Microbiome for Mitigating Traumatic Brain Injury: Importance of Restructuring the Gut-Microbiome-Brain Axis. *Mol Neurobiol.* 2021;58:3614-27.
 10. Hanscom M, Loane DJ, Aubretch T, et al. Acute colitis during chronic experimental traumatic brain injury in mice induces dysautonomia and persistent extraintestinal, systemic, and CNS inflammation with exacerbated neurological deficits. *J Neuroinflammation.* 2021;18:24.
 11. Tatsuki Itoh, Motohiro Imano, Takao Satou, Basic Neurosciences, Genetics and Published Immunology - Original Article: 2012. p. 877-90.
 12. Fang J, Zhu Y, Wang H, et al. Baicalin Protects Mice Brain From Apoptosis in Traumatic Brain Injury Model Through Activation of Autophagy. *Front Neurosci.* 2019;12:1006.
 13. Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma.* 2004;57:1006-12.
 14. Alizada M, Lin S, Gao H. Recent advances in the treatment of traumatic brain injury with autologous and non-autologous multipotent stem and progenitor cells: preclinical models and clinical trials. *Folia Neuropathol.* 2021;59:298-316.
 15. Dori I, Petrakis S, Giannakopoulou A, et al. Seven days post-injury fate and effects of genetically labelled adipose-derived mesenchymal cells on a rat traumatic brain injury experimental model. *Histol Histopathol.* 2017;32:1041-55.
 16. Dabrowski W, Siwicka-Gieroba D, Robba C, Badenes R, Malbrain MLNG. The prone position must accommodate changes in IAP in traumatic brain injury patients. *Crit Care.* 2021;25:132.
 17. Reis C, Gospodarev V, Reis H, et al. Traumatic Brain Injury and Stem Cell: Pathophysiology and Update on Recent Treatment Modalities. *Stem Cells Int.* 2017;2017:6392592.
 18. Rahmati H, Momenabadi S, Vafaei AA, Bandegi AR, Mazaheri Z, Vakili A. Probiotic supplementation attenuates hippocampus injury and spatial learning and memory impairments in a cerebral hypoperfusion mouse model. *Mol Biol Rep.* 2019;46:4985-95.
 19. Herath M, Hosie S, Bornstein JC, Franks AE, Hill-Yardin EL. The Role of the Gastrointestinal Mucus System in Intestinal Homeostasis: Implications for Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:248.
 20. Lee C, Agoston DV. Vascular endothelial growth factor is involved in mediating increased de novo hippocampal neurogenesis in response to traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27:541-53.
 21. Uiterwijk D, Stargatt R, Humphrey S, Crowe SF. The Relationship Between Cognitive Functioning and Symptoms of Depression, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder in Adults with a Traumatic Brain Injury: a Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2021 Oct 25.
 22. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30:492-506.
 23. Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:171-91.
 24. Ali EHA, Ahmed-Farid OA, Osman AAE. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate sodium nitrite-induced hypoxic brain injury in a rat model. *Neural Regen Res.* 2017;12:1990-9.
 25. Do PT, Wu CC, Chiang YH, Hu CJ, Chen KY. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy in Blood-Brain Barrier Preservation Following Ischemia: Molecular Mechanisms and Prospects. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10045.
 26. Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *J Clin Med.* 2021;10:1299.
 27. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation.* 2016;13:297.
 28. Jing Y, Yu Y, Bai F, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: involvement of brain-gut axis. *Microbiome.* 2021;9:59.
 29. Yang Z, Xia Q, Lu D, et al. Human mesenchymal stem cells treatment improved hepatic lesions and reversed gut microbiome disorder in non-alcoholic steatohepatitis. *Aging (Albany NY).* 2020;12:21660-73.
 30. Hanscom M, Loane DJ, Shea-Donohue T. Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury. *J Clin Invest.* 2021;131:e143777.
 31. Yang L, Liao D, Hou X, Wang Y, Yang C. Systematic review and meta-analysis of the effect of nutritional support on the clinical outcome of patients with traumatic brain injury. *Ann Palliat Med.* 2021;10:11960-9.
 32. Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, Nicholson SE. A Review of Traumatic Brain Injury and the Gut Microbiome: Insights into Novel Mechanisms of Secondary Brain Injury and Promising Targets for Neuroprotection. *Brain Sci.* 2018;8:113.
 33. Zhang W, Zou G, Li B, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Alleviates Experimental Colitis in Mice by Gut Microbiota Regulation. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30:1132-41.
 34. Alexander T, Snowden JA, Burman J, et al. Intestinal Microbiome in Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Autoimmune Diseases: Considerations and Perspectives on Behalf of Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the EBMT. *Front Oncol.* 2021;11:722436.

The Predictive Value of First and Second Trimester Screening Test Biomarkers in Preeclampsia

Preeklampsi Hastalarında Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testi Biyobelirteçlerinin Prediktif Değeri

© Zeynep ATAMAN YILDIRIM¹, © Duygu TUĞRUL ERSAK¹, © Burcu TİMUR², © Serkan KAHYAOĞLU¹

¹Zekai Tahir Burak Women Health Care Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

²Ordu University Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ordu, Turkey

Cite as: Ataman Yıldırım Z, Tuğrul Ersak D, Timur B, Kahyaoğlu S. The Predictive Value of First and Second Trimester Screening Test Biomarkers in Preeclampsia. Forbes J Med 2022;3(1):68-74

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the predictive value of first and second trimester screening test biomarkers in preeclampsia.

Methods: This was a retrospective case-control study. While 85 patients diagnosed with pre-eclampsia between January 2013-December 2016 constituted the study group, randomly assigned 93 patients with no additional obstetric problems constituted the control group. Demographic characteristics, laboratory results, obstetric outcomes, first and second trimester screening test results were collected from the hospital records.

Results: Of the 85 preeclamptic patients, 32 had mild, 53 had severe pre-eclampsia. When the preeclampsia group was compared with the control group, the low level of pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) multiples of median (MoM), the high level of human chorionic gonadotropin (hCG) MoM and nuchal translucency (NT) MoM was found to be statistically significant. However, these markers have not been found to be clinically useful for the mild preeclampsia group compared with the severe preeclampsia group. A ROC curve was drawn to show the predictive role of NT MoM, hCG MoM and PAPP-A MoM for preeclampsia. The area under the curve (AUC) was 0.628±0.042 [p=0.003; 95% confidence interval (CI): 0.545-0.711] for NT MoM and 0.697±0.047 (p<0.001; 95% CI: 0.605-0.789) for hCG MoM. The AUC was 0.589±0.044 (p=0.040; 95% CI: 0.503-0.676) for PAPP-A MoM. These results indicate that there were significant relationships between these variables and pre-eclampsia.

Conclusion: Low levels of PAPP-A MoM, high levels of hCG MoM and NT MoM are useful significant predictive markers for prediction of preeclampsia.

Keywords: Pre-eclampsia, prenatal screening, maternal serum tests

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preeklampside birinci ve ikinci trimester tarama testi biyobelirteçlerinin prediktif değerini belirlemektir.

Yöntem: Retrospektif bir olgu kontrol çalışmasıdır. Ocak 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında preeklampsi tanısı konulan 85 hasta çalışma grubunu oluştururken, rastgele alınan ek obstetrik sorunu olmayan 93 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Demografik özellikler, laboratuvar sonuçları, obstetrik sonuçlar, birinci ve ikinci trimester tarama testi sonuçları hastane kayıtlarından edinilmiştir.

Bulgular: Seksen beş preeklamptik hastanın 32'sinde hafif, 53'ünde şiddetli preeklampsi mevcuttu. Preeklampsi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gebelik ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) MoM seviyesinin düşük, insan koryonik gonadotropin (hCG) MoM ve nukal translüsensi (NT) MoM'un yüksek olduğu bulundu. Ancak, bu belirteçler, şiddetli preeklampsi grubu ile hafif preeklampsi grubu karşılaştırıldığında klinik yararı bulunmamıştır. NT MoM ve hCG MoM ve PAPP-A MoM'un preeklampsi için öngörücü rolünü göstermek için ROC eğrisi çizildi. Eğri altında kalan alan NT MoM için 0,628±0,042 [p=0,003; %95 güven aralığı (GA): 0,545-0,711] ve hCG MoM için 0,697±0,047 (p<0,001; %95 GA: 0,605-

Received/Geliş: 15.02.2022

Accepted/Kabul: 03.03.2022

Corresponding Author/
Sorumlu Yazar:

Duygu TUĞRUL ERSAK MD,

Zekai Tahir Burak Women Health
Care Training and Research
Hospital, Clinic of Obstetrics and
Gynecology, Ankara, Turkey

Phone: +90 536 296 19 02

✉ dygtgrl@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8591-8395



0,789) idi. PAPP-A MoM için eğri altında kalan alan ise $0,589 \pm 0,044$ idi ($p=0,040$; %95 GA: 0,503-0,676) idi. Preeklampsi ile bu değişkenler arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Düşük PAPP-A MoM seviyeleri, yüksek hCG MoM ve NT MoM seviyeleri, preeklampsinin öngörülmesi için faydalı, anlamlı öngörücü belirteçlerdir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, prenatal tarama, maternal serum testleri

INTRODUCTION

Preeclampsia is characterized by new-onset hypertension that occurs after 20 weeks of pregnancy.¹ It is a pregnancy specific disease complicating approximately 2-8% of pregnancies.² It has been suggested that many pathophysiological mechanisms alone or in combination are responsible for preeclampsia.³⁻⁵ Such heterogeneity of the potential processes leading to preeclampsia has led to the lack of diagnostic methods to identify and prevent women predisposed to developing preeclampsia.

Although no intervention is definitely effective in eliminating the risk of preeclampsia, meta-analyses showed that the use of 60-100 mg aspirin before 16th week of pregnancy in high-risk patients; revealed that preeclampsia can be prevented by 50%.^{6,7} and this result brought up the importance of early identification of high-risk pregnant women to take necessary measures to improve perinatal and maternal outcomes.

A recent meta-analysis stated that some angiogenic markers and prediction models were associated with preeclampsia.⁸ Biochemical markers or a combination of biochemical and biophysical markers in the prediction of preeclampsia have been evaluated in recent studies.⁹⁻¹¹ Generally, first trimester and second-trimester biochemical or biophysical parameters for predicting early-onset pre-eclampsia were found to be more sensitive and specific than those for late-onset preeclampsia.¹²⁻¹⁶

To date, no marker has demonstrated a high level of accuracy for use in clinical practice. However, because of the heterogeneous nature of pre-eclampsia, we thought that a combination of 2 or more independent biochemical markers, each reflecting a different pathophysiological process, should potentially increase the likelihood of deriving appropriate prediction algorithms. Therefore, the current study analyzed the predictive value of prenatal screening test biomarkers in preeclampsia and compared these biomarker levels between uncomplicated and preeclamptic pregnancies to identify high-risk groups.

METHODS

Approval was obtained from the institutional review board. The records of consecutive patients diagnosed with pre-eclampsia and who gave birth between January 2013-December 2016 were reviewed retrospectively. Pre-eclampsia patients with the first trimester combined and

second trimester triple screening tests were included in the study. Patients who had high risk in aneuploidy screening tests and who had insufficient records were excluded. Also, patients with chronic diseases like diabetes mellitus, and endocrine disorders like hypo/hyperthyroidy were excluded.

Patients' age, body mass index (BMI), last menstruation date, systemic, gynecological and obstetric history, clinical symptoms at admission to hospital, laboratory and ultrasonography findings, treatment practices during hospitalization were recorded. Smoking status, medical history and recent history of pre-eclampsia were also recorded. As for the first trimester screening test, nuchal translucency (NT) MoM, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) multiples of median (MoM), free beta (human chorionic gonadotropin) hCG MoM levels were recorded. And as for the second trimester screening test, hCG MoM, alpha fetoprotein (AFP) MoM and unconjugated estriol (UE3) MoM levels were recorded. All sonography scans were carried out by expert obstetricians. NT was measured in the midsagittal plane while the fetus was in the neutral position. Calipers were placed on the inner borders of the nuchal line. The widest space of the NT was obtained. The obstetric outcomes of the patients and newborns (type of delivery, birth weight, week of birth, Apgar scores and neonatal intensive care unit (NICU) admission) were also recorded. The presence of proteinuria, 24-hour urine results, platelet counts, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, aminotransferase levels were also noted.

The diagnosis and classification of preeclampsia was made as per the American College of Obstetricians and Gynecologists criteria.¹⁷ Patients were grouped as mild or severe. Severe preeclampsia was defined as blood pressure $\geq 160/110$ mmHg, proteinuria ≥ 5 g/d, or maternal symptoms (epigastric pain), signs of end-organ dysfunction, abnormality of laboratory tests (platelet count less than 100000/microliter, blood levels of liver transaminases to twice the normal concentration, elevated serum creatinin >1.1 mg/dL). Patients who had blood pressure less than 160/110 mmHg with no adverse conditions as defined above were accepted as having mild pre-eclampsia. Early-onset preeclampsia was pre-eclampsia occurring under 34 weeks of pregnancy. While 85 pregnant women diagnosed with pre-eclampsia were defined as the study group, the control group patients were defined as consecutive patients who gave birth in the same hospital with no

additional obstetric problems having results of aneuploidy screening test results.

Statistical Analysis

Data were analyzed via Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The conformity of the data to the normal distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro-Wilk test. While parametrical methods were used in the analysis of variables with a normal distribution, non-parametric methods were used for variables that do not have a normal distribution. To compare two independent groups with each Independent-samples t-test and Mann-Whitney U test were used. Categorical data comparison was tested with Pearson chi-square and Fisher exact tests.

In multivariate analysis, independent predictors of preeclampsia were examined using logistic regression analysis using possible factors identified in previous analysis. Hosmer-Lemeshow test was used for the model fit. Data were examined at 95% confidence level and p value less than 0.05 was accepted as significant.

RESULTS

This study was conducted on 178 women. While 85 pre-eclamptic patients formed the study group, 93 pregnant women formed the control group. Of the 85 preeclamptic pregnant patients, 32 of them had mild preeclampsia, 53 of them had severe pre-eclampsia.

The mean age, BMI, aminotransferase, BUN, creatinine was higher in the preeclampsia group. Furthermore, NICU admission of the newborns was higher in the preeclampsia group and the birth weight of newborns in the preeclampsia group was lower. However, there was no significant difference between the groups regarding platelet count, parity, smoking status and in vitro fertilization (IVF) status (Table 1).

The first trimester and second trimester screening test results of the groups are shown in Table 2. There were statistically significant differences in terms of NT MoM, PAPP-A MoM levels between the groups (p=0.003, p=0.040 respectively). While the mean biochemical hCG MoM value of patients preeclampsia was 1.4±1.1, it was 0.9±0.4 in the control group (p<0.0001). However, no significant difference regarding AFP and UE3 values were found (Table 2).

A comparison of demographic, laboratory data and newborn outcomes of mild preeclamptic and severe preeclamptic patients is shown in Table 3. There were statistically significant difference between the groups' aspartate aminotransferase (AST), BUN levels and gestational age of the pregnancy. Additionally, birth weight of the newborns of severe preeclampsia patients was lower than those mild preeclampsia patients.

When the mild preeclamptic patients were compared with the control patients, we found statistically significant difference between the groups' age, gestation age, BMI,

Variable	Preeclampsia (n=85)	Controls (n=93)	p
Age (year)	30.5±6.7	26.1±5.3	<0.0001
Gestational age (week)	34.5±4.4	38.6±2.1	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.8±6.2	28.9±4.4	0.001
Nulliparity	42 (49.4%)	45 (48.4%)	0.891
Smoking status	12 (14.1%)	13 (14%)	0.979
IVF status	2 (2.4%)	0	0.227
ALT (U/L)	36.2±80.5	16.1±3.6	<0.0001
AST (U/L)	39.5±118.3	10.9±3.6	<0.0001
BUN (mg/dL)	21.4±8.8	15.6±4.6	<0.0001
Creatinine (mg/dL)	1.4±7.8	0.5±0.08	<0.0001
Platelet count	229847.0±67420.7	239279.5±59602.0	0.457
Systole/diastole >3	6 (7.1%)	0	0.002
End diastolic flow loss	10 (11.7%)	0	0.003
NICU admission	32 (37.6%)	2 (2.2%)	<0.0001
Birth weight (gr)	2398.6±1077.3	3294.3±443.8	<0.0001

Values were given as means±standard deviation, number (%).
 p<0.05 was considered statistically significant.
 BMI: Body mass index, IVF: In vitro fertilization, NICU: Neonatal intensive care unit, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, BUN: Blood urea nitrogen

AST and creatinine levels. Furthermore, birth weight of patients with mild preeclampsia was found to be lower ($p=0.012$) (Table 4).

A ROC curve was drawn to show the predictive role of NT MoM and hCG MoM for preeclampsia. The area under the curve (AUC) was 0.628 ± 0.042 [$p=0.003$; 95% confidence interval (CI): 0.545-0.711] for NT MoM and hCG MoM 0.697 ± 0.047 ($p<0.001$; 95% CI: 0.605-0.789). The AUC was 0.589 ± 0.044 ($p=0.040$; 95% CI: 0.503-0.676) for PAPP-A MoM. This result indicates a significant relationship between preeclampsia and these variables. For predicting best calculated cut-off NT MoM value for predicting preeclampsia was 0.77, with a sensitivity of 67% and specificity of 52% and of hCG MoM was 1.09 with a

sensitivity of 67% and specificity of 67%. First and second trimester screening test biomarkers in the prediction of preeclampsia using logistic regression analysis were shown in Table 5.

DISCUSSION

In this study, we determined the predictive value of first and second trimester screening test biomarkers. We found that low levels of PAPP-A MoM, high levels of hCG, MoM and NT MoM were useful significant predictive markers for the prediction of preeclampsia. This finding of the current study confirm the previous studies indicating that low levels of maternal serum PAPP-A levels were associated with preeclampsia.^{18,19} However, when we evaluated pre-

Table 2. First trimester and second trimester screening test results of the groups

	Preeclampsia (n=85)	Controls (n=93)	p
NT MoM	0.9±0.2	0.7±0.1	0.003
PAPP-A MoM	1.13±0.90	1.14±0.52	0.040
Free beta-hCG MoM	1.4±1.5	1.1±0.6	0.417
Second trimester hCG MoM	1.4±1.1	0.9±0.4	<0.0001
AFP MoM	1.1±0.7	0.9±0.4	0.103
UE3 MoM	0.9±0.3	0.9±0.3	0.905

Values were given as means±standard deviation. $p<0.05$ was considered statistically significant.

NT: Nuchal translucency, MoM: Multiples of median, PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A, hCG: Human chorionic gonadotropin, AFP: Alpha fetoprotein, UE3: Unconjugated estriol

Table 3. Comparison of demographic, laboratory data and newborn outcomes of mild preeclamptic and severe preeclamptic patient

	Mild preeclampsia (n=32)	Severe preeclampsia (n=53)	p
Age (year)	31.5±6.3	29.9±7.0	0.266
Gestational age (week)	35.9±3.9	33.6±4.5	0.010
BMI (kg/m ²)	31.7±6.1	32±6.3	0.982
NT MoM	0.8±0.2	0.9±0.2	0.123
PAPP-A MoM	1.0±0.6	1.1±1	0.789
Free beta-hCG MoM	1.7±2.2	1.3±0.8	0.989
hCG MoM	1.3±1.0	1.6±1.1	0.147
AFP MoM	1.0±0.4	1.2±0.8	0.657
UE3 MoM	0.9±0.2	0.9±0.3	0.425
ALT (U/L)	18.8±7.1	46.8±100.7	0.063
AST (U/L)	13.0±4.7	55.5±148.0	0.047
BUN (mg/dL)	17.6±6.2	23.7±9.5	0.002
Creatinine (mg/dL)	2.8±12.7	0.6±0.1	0.109
Birth weight (gr)	2804.0±987.3	2153.9±1063.8	0.004

BMI: Body mass index, NT: Nuchal translucency, MoM: Multiples of median, PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A, hCG: Human chorionic gonadotropin, AFP: Alpha fetoprotein, UE3: Unconjugated estriol, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, BUN: Blood urea nitrogen.

Values were given as means±standard deviation. $p<0.05$ was considered statistically significant.

eclampsia as mild and severe preeclampsia, we found no statistically significant difference between the groups as to PAPP-A levels.

NT, is one of the most important ultrasonographic markers that is used to determine the risk of chromosomal anomalies and adverse pregnancy outcomes. NT, which was measured as a part of the first trimester screening test, was higher in the preeclampsia group in the current study. To show the predictive role of NT MoM we drew a ROC curve. The AUC was 0.628±0.042 (p=0.003; 95% CI: 0.545-0.711). According to logistic regression analysis, an increase in NT MoM increased the risk of preeclampsia 10 times and we concluded that the increase in NT MoM is an effective parameter in differentiating pregnant women who will develop pre-eclampsia. In a study, the association between fetal NT and gestational hypertension and preeclampsia was evaluated. Correlation analysis demonstrated that NT MoM level was positively correlated with maternal diastolic

blood pressure at admission time for delivery. According to this study, the placental pathological changes could have been the reason for developing pregnancy-associated hypertension may also affect the NT thickness.²⁰

Moreover, the second trimester elevated beta-hCG levels have been shown to be associated with adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia similar to our study. It was shown that mid-trimester hCG levels were significantly correlated with pre-eclampsia severity. In this study, a prediction model to identify women at risk early on for severe pre-eclampsia development has been suggested with a sensitivity of 70% and specificity of 71%.²¹ Also, it was concluded that the combination of PAPP-A and the high second trimester hCG correlated with the development of pre-eclampsia.¹² The best calculated cut-off value of hCG MoM for predicting preeclampsia was 1.09 with a sensitivity of 67% and specificity of 67% in our study. We found that an increase in hCG increases the risk of preeclampsia 2.5

Table 4. Comparison of demographic, laboratory data and newborn outcomes of mild preclacmptic and control group patients

	Mild preeclampsia (n=32)	Controls (n=93)	p
Age (year)	31.5±6.3	26.1±5.3	<0.0001
Gestational age (week)	35.9±3.9	38.6±2.1	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.7±6.1	28.9±4.4	0.018
NT MoM	0.8±0.2	0.7±0.1	0.285
PAPP-A MoM	1.0±0.6	1.1±0.5	0.127
hCG MoM	1.3±1.0	0.9±0.4	0.53
ALT (U/L)	18.8±7.1	16.1±3.6	0.078
AST (U/L)	13.0±4.7	10.9±3.6	0.020
BUN (mg/dL)	17.6±6.2	15.6±4.6	0.129
Creatinine (mg/dL)	2.8±12.7	0.5±0.08	0.012
Birth weight (gr)	2804.0±987.3	3294.3±443.8	0.012

BMI: Body mass index, NT: Nuchal translucency, MoM: Multiples of median, PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A, hCG: Human chorionic gonadotropin, AFP: Alpha fetoprotein, UE3: Unconjugated estriol, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, BUN: Blood urea nitrogen.

Values were given as means±standard deviation. p<0.05 was considered statistically significant.

Table 5. First and second trimester screening test biomarkers in the prediction of preeclampsia using logistic regression analysis

	Relative risk	p	Confidence interval 95%
NT MoM	10.8	0.003	2.3-51.5
PAPP-A MoM	1.1	0.57	0.7-1.9
Free beta-hCG MoM	0.9	0.95	0.62-1.5
Total hCG MoM	2.5	0.007	1.2-5.2
AFP MoM	1.1	0.68	0.5-2.3
UE3 MoM	0.8	0.66	0.3-2

NT: Nuchal translucency, MoM: Multiples of median, PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A, hCG: Human chorionic gonadotropin, AFP: Alpha fetoprotein, UE3: Unconjugated estriol

times. Preeclampsia is a trophoblastic disease and since hCG is released from the trophoblast, therefore the serum hCG concentration in patients with pre-eclampsia may be altered.

Besides these results, when the preeclampsia group was evaluated separately as mild and severe preeclampsia, we found no statistically significant difference. We found that the first trimester and second trimester biomarkers did not show a significant difference in distinguishing the severity of preeclampsia.

Considering that the preeclamptic patient group was terminated earlier due to maternal morbidity and mortality, it was an expected result that the gestational age at birth was lower in this group. Again, it was expected to result that in the preeclampsia group the birth weights were lower and admission to NICU was higher. Furthermore, as for the laboratory findings of the patients, AST, alanine aminotransferase, BUN and creatinine levels, which are among the preeclampsia diagnostic criteria, were found to be higher in the preeclampsia group.

The risk factors for preeclampsia were nulliparity, maternal age of more than 35 years, conception by assisted reproductive technology, prepregnancy BMI of more than 30 kg/m².²² In accordance with this study, BMI was higher in our preeclampsia group. However, there was no statistically significant difference between the groups as to IVF status and nulliparity. This result may be because there were only 2 patients to be conceived by IVF in our study.

The strength of our study is that the examinations were performed by expert obstetricians who had finished the same education process. The patients were analyzed in 3 groups as mild preeclampsia, severe pre-eclampsia and control groups. And regarding our knowledge, there is no previous study for predicting preeclampsia examining both the first trimester screening the test and the second trimester screening test of the same patient in the literature.

Study Limitations

However, we have some limitations. This was a retrospective study with a relatively small number of patients. Furthermore, mean arterial pressure (MAP) was shown to be associated with preeclampsia.²³ But in our study, it was not recorded as a study parameter at the time of admission for the first trimester screening test. Whether further investigations could be done using a combination of these first trimester and second trimester screening test results combined by ultrasonography and MAP remains to be seen.

CONCLUSION

In conclusion, low levels of PAPP-A MoM, high levels of hCG MoM and NT MoM are useful significant predictive

markers for prediction of preeclampsia. However, these markers have not been found to be clinically useful for the mild preeclampsia group compared with the severe preeclampsia group in terms of distinguishing from the normotensive group. Moreover, for the severe preeclampsia group, increased NT MoM and hCG MoM values were found to be significant markers in predicting pre-eclampsia, Although they are unideal markers with low sensitivity and spesifty, we believe that a better prediction of preeclampsia by evaluating these markers together with pre-eclampsia clinical risk factors can be provided.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study were approved by the Zekai Tahir Burak Women Health Care Training and Research Hospital of Local Ethics Committee (protocol number: 16, date: 11.09.2017).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.T., Concept: B.T., S.K., Design: D.T.E., Data Collection or Processing: Z.A.Y., D.T.E., Analysis or Interpretation: D.T.E., S.K., Literature Search: Z.A.Y., B.T., Writing: Z.A.Y., D.T.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens.* 2008;26:295-302.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010;376:631-44.
3. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease--mutual exclusion or complementarity? *J Reprod Immunol.* 2007;76:1-7.
4. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467-74.
5. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet.* 2007;120:607-12.
6. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018;15:4361-9.
7. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:818-26.

8. Shahid R, Bari MF, Hussain M. Serum biomarkers for the prediction and diagnosis of preeclampsia: A meta-analysis. *J Taibah Univ Med Sci.* 2021;17:14-27.
9. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014;2014:297397.
10. Boutin A, Gasse C, Demers S, Blanchet G, Giguère Y, Bujold E. Does Low PAPP-A Predict Adverse Placenta-Mediated Outcomes in a Low-Risk Nulliparous Population? the Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40:663-8.
11. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:S1071-97.e2.
12. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008;28:704-9.
13. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23:990-6.
14. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:7-10.
15. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1762-7.
16. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:191.
17. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31.
18. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:23-33.
19. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J.* 2018;59:55-9.
20. Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, She BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2002;22:747-51.
21. Lee LC, Sheu BC, Shau WY, et al. Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2000;20:738-43.
22. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
23. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:497-502.

Gebelikte İlaç Maruziyetinin Prenatal ve Postnatal Sonuçları

Prenatal and Postnatal Consequences of Drug Exposure in Pregnancy

İbrahim ÖMEROĞLU¹, Ömer DEMİR², Hakan GÖLBAŞI³, Elif UÇAR⁴, Barış SEVER¹,
Mehmet ÖZER¹, Zübeyde EMİRALIOĞLU ÇAKIR¹, Suna YILDIRIM KARACA⁵, Ceren GÖLBAŞI⁶,
Atalay EKİN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Farmakoloji ve Akılcı İlaç Polikliniği, İzmir, Türkiye

³Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Özel Esencan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf: Ömeroğlu İ, Demir Ö, Gölbaşı H, Uçar E, Sever B, Özer M, Emiralioğlu Çakır Z, Yıldırım Karaca S, Gölbaşı C, Ekin A. Prenatal and Postnatal Consequences of Drug Exposure in Pregnancy. Forbes J Med 2022;3(1):75-82

ÖZ

Amaç: Hastanemize başvuran ve perinatoloji konseyimizde değerlendirdiğimiz gebelerden ilaç kullanım öyküsü olanların demografik özelliklerini ve maruz kalınan ilaçların Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması (ATC) sistemine göre dağılımlarını belirlemektir.

Yöntem: Bu araştırma retrospektif kohort bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Hastane veri tabanından elde edilen veriler, literatür ışığında değerlendirilmiştir. Gebeliğinde ilaç kullanımı tespit edilen gebelerin sıklıkla hangi ilaçları kullandıkları ATC sistemine göre kategorize edildi. Aynı zamanda gebelerin demografik verileri, eğitim durumları, gelir seviyeleri, alkol sigara kullanımları, obstetrik sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü Konseyi'nde değerlendirilen 99 gebe dahil edildi. Gebelerde ortalama yaş 31,70 [18-47, standart sapma (SS)=5,880], ortalama gravida 2,81 (1-8, SS=1,452), ortalama parite 1,4 (0-5, SS=0,988) ve başvuru sırasındaki ortalama gebelik haftası 11,27 (5-30, SS=4,692) olarak hesaplandı. Ortalama ilaç kullanım süresinin ortalama 66,56 gün olduğu tespit edildi. Çalışmamızda %29,33 oranıyla en sık sinir sistemini ilgilendirilen ilaçların kullanıldığı bunu %15,03 oranıyla sindirim sistemini ilgilendiren ilaçların takip ettiği gözlemlendi. İlaça maruz kalan 100 gebenin sadece 5'inde doğumsal anomali gözlemlenmiştir.

Sonuç: Gebelerin demografik verileri, maruz kaldıkları ilaçların dağılımları literatür ile benzer şekildedir. Ancak daha önceki çalışmalardan farklı olarak isteğe bağlı küretaj tercihi daha düşük orandadır. Bununla birlikte doğumsal anomali görülme durumu da beklenenden yüksek değildir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, anomali, ATC sınıflaması, küretaj

ABSTRACT

Objective: To determine the demographic characteristics of pregnant women that have a history of drug use and categorize the drugs according to the Anatomic Therapeutic Chemical Classification (ATC) system.

Methods: This study was designed as a retrospective cohort study. The data obtained from the hospital database were evaluated. The drugs used by pregnant women who were found to use drugs during pregnancy were categorized according to the ATC system. At the same time, demographic data, educational status, income levels, alcohol and cigarette use and obstetric results of the pregnant women were evaluated.



Results: Ninety-nine pregnant women evaluated in Tepecik Training and Research Hospital Perinatology Department Council were included. Mean age of pregnant women was 31.7 [18-47, standard deviation (SD)=5.880], mean gravida was 2.81 (1-8, SD=1.452), mean parity was 1.4 (0-5, SD=0.988) and mean gestational week at presentation was 11.27 (5-30, SD=4.692). It was determined that the mean duration of drug use was 66.56 days. It was found that drugs related to the nervous system were used most frequently with a rate of 29.33%, followed by drugs related to the digestive system with a rate of 15.03%. Congenital anomalies were observed in only 5 of 100 pregnant women exposed to the drug.

Conclusion: The demographic data of pregnant women and the distribution of the drugs they are exposed to are similar to the literature. However, unlike previous studies, the preference for optional curettage is lower and the incidence of congenital anomaly is not higher than expected.

Keywords: Pregnancy, drug, anomaly, ATC classification, curettage

GİRİŞ

Günümüzde gebeliklerin hemen hemen yarısı plansız bir şekilde olmaktadır. Bu durum gebeliğin başladığı ve fark edildiği zaman aralığında anne adaylarının çok sayıda ilaç kullanmalarının en temel nedenidir. Gebelik sürecinde dış etkenlere maruz kalmanın minimal seviyede olması istenmesine rağmen gebelik esnasında gelişen hastalıklar için ya da gebe kalmadan önce mevcut olan hastalıkları için gebeler ilaç kullanabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda yaklaşık her 5 gebeden 4'ünün en az bir ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Hatta yapılan bir çalışmada gebelerin sadece %7,6'sının gebelikleri süresince herhangi bir tıbbi ürün kullanmadığı ifade edilmiştir.¹ Gebeler çoğunlukla antianemik ve multivitamin kullanırken, bu ilaçların dışında bir ila üç ilaç daha kullanmaktadırlar.²⁻⁴

Gelişen teknoloji ile birlikte son yıllarda gebelerin ilaç kullanım oranları da artmaktadır. Günümüzde yaşam koşullarının değişmesi ile kronik hastalığı olan kadınların gebe kalması ve de daha geç yaşlarda gebe kalınabilmesi gebelerin ilaç kullanım oranlarını artıran diğer faktörlerdir.^{4,5} Gebelik sırasında ilaç kullanımı kararı anne ve fetüsün sağlığını doğrudan etkileyen bir konudur. Bu karar yarar-zarar oranı gözetilerek verilmelidir. Alınan ilacın etki mekanizması, dozu, maruz kalma süresi, plasentadan geçiş düzeyi ilaçların yarar-zarar durumunu ve fetüs üzerindeki etkilerini öngörmemize yardımcı olur. Büyük bir dikkat ile verilen kararlar fetüs üzerindeki yan etkilerin en düşük seviyede olmasını sağlayabilir. Bu nedenle gebelikte ilaç kullanımı son derece önemlidir.

Anatomic Therapeutic Chemical Classification-Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması (ATC): İlaç olarak ruhsatlandırılıp kullanılabilen tüm moleküllerin uluslararası seviyede kodlanması ve sınıflandırılmasını sağlayan dizidir. Amacı, "ATC/DDD sisteminin amacı, ilaç kullanımının kalitesinin artırması amacıyla ilaç kullanımının izlenmesinde ve araştırılmasında bir araç olarak hizmet etmek" şeklinde tanımlanmıştır.⁶ Bu sistem 14 ana başlığa ayrılmış haldedir (Tablo 1). Bu sistem akılcı ilaç kullanımının daha efektif bir şekilde sağlanmasında önemli bir basamaktır.

Son yıllarda Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Gebelik Risk Kategorileri'nin kullanılmamaları gebelik sırasında ilaç

kullanımının değerlendirilmesinde yeni bir anlayışın oluşmasını sağlamıştır.³ Her bir gebenin standart bir kategori yerine literatür eşliğinde değerlendirmesi sonucunu doğurmuştur. Bu nedenle akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde ilaç kullanan gebelerin takibi büyük önem kazanmıştır.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5'inde doğumsal anomali görülme riski mevcuttur. Bu riskin çeşitli ilaç ya da madde kullanımları ile yükselip yükselmediğini belirlemek, dolayısıyla hamile kadınlara risk düzeyleri ile ilişkili öneriler sunmak büyük bir dikkatle yapılması gereken bir konudur. Bu nedenle ilaç kullanımları da dahil olmak üzere tüm riskli gebelikler merkezimiz olan Perinatoloji Konseyi'nde tartışılmaktadır.⁷ Konseyimiz kadın hastalıkları ve doğum (özellikle perinatoloji uzmanları), pediatri, genetik, farmakoloji, nöroşirürji uzmanlarından oluşmakta olup haftada bir düzenli olarak toplanmaktadır. İhtiyaç durumuna göre ilgili uzmanlıklardan da konsültasyon istenmektedir. Örneğin; radyasyon maruz kalımı olan gebelerden radyoloji konsültasyonu görüş istenmektedir. Perinatoloji Konseyi Üyeleri tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada konuya olan bakış açılarını "Antenatal tanılı yenidoğanlar, tek bir hekim tarafından izlenemeyecek kadar değerli hastalardır. Temel koşul perinatoloji konseylerinde anne ve fetüs yaşamını korumak üzere antenatal tanılı anomalileri olan yenidoğanların tartışılması, yaşam şansı bulunmayan fetüslerde gebeliğin sonlandırılma kararının verilmesi ya da ekibinin postnatal dönem için hazırlanarak yapılacak girişimler ile yenidoğanların yaşam kalitelerinin artırılabilmesidir." cümleleriyle özetlemişlerdir.⁸ Bununla birlikte ülkemizde yasal küretaj zaman sınırının gebeliğin 10. haftası olması ile ilişkili olarak, bu zaman diliminde olan gebelere Aile Planlaması Polikliniği'ne başvurabilecekleri bilgisi de verilmektedir. On haftayı geçen gebeliklerde ise tespit edilen bir anomali ya da ağır riskli bir durum oluşmadıkça gebelik sonlandırılması önerilmemektedir. Bu öneriler sırasında halen bazı merkezlerde ve benzeri yayınlarda kullanılmakta olan ilacın bulunduğu FDA Gebelik Risk Kategorisi (A, B, C, D, X) dikkate alınmamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız hastanemize başvuran ve perinatoloji konseyimizde değerlendirdiğimiz gebelerden

ilaç kullanım öyküsü olanların demografik özelliklerini ve maruz kalınan ilaçların ATC sistemine göre dağılımlarını belirlemektir.

YÖNTEM

Çalışmamıza 01 Kasım 2019 ve 01 Kasım 2020 tarihleri arasında perinatoloji kliniği'ne çeşitli sebeplerle başvuran ve ilaç ve/veya madde kullanımı nedeniyle Perinatoloji Konseyi'nde değerlendirilen 162 hasta dahil edildi. Bu hastalardan gebelik sonuçlarına ulaşabildiğimiz 99 hasta çalışmamıza değerlendirildi. Hastaların demografik verileri kaydedildi (Tablo 2A, Tablo 2B). Hastalara ait tüm verilere Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kullanılarak ulaşıldı. Kullanılan ilaçlarda hasta beyanı baz alındı ve herhangi bir laboratuvar yöntemi ile doğrulama yapılmadı.

Tablo 1. ATC dizini	
Grup kodu	Grup adı
A	Sindirim Sistemi ve Metabolizma
B	Kan ve Kan Yapıcı Organlar
C	Kalp Damar Sistemi
D	Dermatolojik İlaçlar
G	Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları
H	Endokrin Sistem
J	Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar
L	Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar
M	Kas İskelet Sistemi
N	Sinir Sistemi
P	Parazit ve Böcek İlaçları
R	Solunum Sistemi
S	Duyu Organları
V	Çeşitli İlaçlar
ATC: Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması	

İstatistiksel Analiz

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Numerik değişkenler [yaş, gravida, parite, canlı doğum, başvuru gebelik haftası, ilaç kullanım süresi (tüm), ilaç kullanım süresi (0-100 gün), doğum haftası] ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma (SS) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler de [sigara kullanımı, alkol kullanımı, planlı gebelik, folik asit kullanımı, eğitim durumu (okur-yazar değil, ilkökul, ortaokul, lise, üniversite ve üzeri), gelir düzeyi (2500≥, 2501-5000, 5000<), küretaj sayısı (0, 1, 1<), abortus sayısı (0, 1, 1<), ilaç kullanım süresi (gün) (1, 2-7, 8-50, 51-100, 101-200, 200<), gebelik sonucu (doğum, abortus, küretaj), doğum şekli (vajinal doğum, sezaryen)] yüzde (%) değeri ve %95 güven aralığı (GA) ile ifade edildi. GA hesaplaması süreklilik düzeltmeli Wilson skor aralığı ile yapıldı gebe bilgileri kaydı, ortalama, minimum ve maksimum değerleri için Microsoft Office Excel® (2019) kullanıldı. GA hesaplaması için Statistics Kingdom internet sitesi kullanıldı.⁹ Gebeliğin planlı olma durumu ile folik asit kullanımının karşılaştırılması χ^2 testi kullanılarak (Yates düzeltmesi ile) yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi. Bu çalışma bölgesel İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2020/14-44, tarih: 23.12.2020).

BULGULAR

Çalışmamıza perinatoloji kliniğimize başvuran ve gebeliğinin herhangi bir döneminde ilaç kullanımı olan 99 gebe dahil edildi. Gebelerin demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen gebelerde ortalama yaş 31,70 (18-47, SS=5,880), ortalama gravida 2,81 (1-8, SS=1,452), ortalama parite 1,4 (0-5, SS=0,988) ve başvuru sırasındaki ortalama gebelik haftası 11,27 (5-30, SS=4,692) olarak hesaplandı (Tablo 2A). Sigara kullanımı 18 [%18,18 (%95 GA: 11,41-27,48)] gebede mevcut iken sadece 1 gebenin alkol kullanım öyküsü mevcuttu (Tablo 2B).

Tablo 2A. Gebelerin demografik verileri (numerik veriler) (n=99)				
Demografik veri	Ortalama	Minimum	Maksimum	SS
Yaş	31,70	18	47	5,880
Gravida	2,81	1	8	1,452
Parite	1,40	0	5	0,988
Canlı doğum	1,39	0	5	1,008
Başvuru gebelik haftası (hafta)	11,27	5	30	4,692
İlaç kullanım süresi (tüm) (gün)	66,56	1	280	83,297
İlaç kullanım süresi (0-100 gün)*	30,28	1	91	22,974
Doğum haftası**	38,22	26	42	2,569
*Bu veriye gebelik sırasında 100 gün ve daha kısa süre kullanılan ilaçlar dahil edilmiştir (n=80).				
**Gebeliği doğum ile sonuçlanan n=90 gebenin değerlendirmesidir.				
SS: Standart sapma				

Gebeliklerin %28,28'i planlıydı. Gebelerin eğitim durumu incelendiğinde okur-yazar olmayanların sayısının 4 (%4,04), ilk ya da orta öğretimi bitiren gebelerin sayısının 87 [%87,88 (%95 GA: 79,41-93,31)] ve üniversite mezunu sayısının 8 (%8,08) olduğu gözlenmiştir (Tablo 2B). Gebelerin yaklaşık %20'si asgari ücretin altında bir gelirleri olduğunu beyan

ettiler. Hastaların %28,28'sinin gebeliğinin planlı olduğu öğrenildi. Folik asit kullananların oranı %70,71'di. Planlı gebeliklerde folik asit kullanımı plansız gebeliklere göre anlamlı derecede yüksekti [$\chi^2=7,8172$ (Yates düzeltmesi) $p=0,005175$] (Tablo 3).

Tablo 2B. Gebelerin demografik verileri (kategorik veriler)

Demografik veri		Gebe sayısı (n=99)	Yüzde değer ve GA
Sigara kullanımı		18	%18,18 (%95 GA: 11,41-27,48)
Alkol kullanımı		1	%1,01 (%95 GA: 0,02-5,50)
Planlı gebelik		28	%28,28 (%95 GA: 19,91-38,37)
Folik asit kullanımı		70	%70,71 (%95 GA: 60,58-79,21)
Eğitim durumu			
	Okur-yazar değil	4	%4,04 (%95 GA: 1,30-10,61)
	İlkokul	35	%38,89 (%95 GA: 28,96-49,77)
	Ortaokul	18	%18,18 (%95 GA: 11,41-27,48)
	Lise	34	%34,34 (%95 GA: 25,28-44,64)
	Üniversite ve üzeri	8	%8,08 (%95 GA: 3,81-15,76)
Gelir düzeyi			
	2500≥	21	%21,21 (%95 GA: 13,89-30,81)
	2501 – 5000	38	%38,38 (%95 GA: 28,94-48,73)
	5000<	40	%40,40 (%95 GA: 30,81-50,76)
Küretaj sayısı			
	0	89	
	1	8	%12,12 (%95 GA: 6,69-20,59)
	1<	2	
Abortus sayısı			
	0	81	
	1	14	%18,18 (%95 GA: 11,41-27,48)
	1<	4	
İlaç kullanım süresi (gün)			
	1	3	%3,03 (%95 GA: 0,79-9,24)
	2-7	15	%15,15 (%95 GA: 9,01-24,08)
	8-50	48	%48,48 (%95 GA: 38,40-58,69)
	51-100	14	%14,14 (%95 GA: 8,22-22,93)
	101-200	7	%7,07 (%95 GA: 3,13-14,51)
	200<	12	%12,12 (%95 GA: 6,69-20,59)
Gebelik sonucu			
	Doğum	90	%90,91 (%95 GA: 83,01-95,50)
	Abortus	8	%8,08 (%95 GA: 3,81-20,59)
	Küretaj	1	%1,01 (%95 GA: 6,69-20,59)
Doğum şekli (n=90)			
	Vajinal doğum	35	%38,89 (%95 GA: 28,96-49,77)
	Sezaryen	55	%61,11 (%95 GA: 50,23-71,04)
GA: Güven aralığı			

Çalışmamızda ortalama ilaç kullanım süresinin ortalama 66,56 gün olduğu tespit edildi. Çalışmamızda ilacını 100 gün ve daha kısa süreli kullanan gebe sayısını 80 olarak gözlemlendi. Bu gebelerin ortalama ilaç kullanım süreleri ise 30,28 (1-91, SS=22,974) gündü. İlaç kullanım süresini tabakalandırdığımız zaman 48 (%48,48) gebenin ilaçlarını 1 hafta ila 50 gün şeklinde kullandığını tespit edildi.

Gebelerin konseye başvuru zamanlarını değerlendirdiğimizde ortalama 11,27 (5-30, SS=4,692) olarak tespit edildi. Bu gebelerin 55'i ilk 10 hafta içindeydi [%55,56 (%95 GA: 45,25-65,43)].

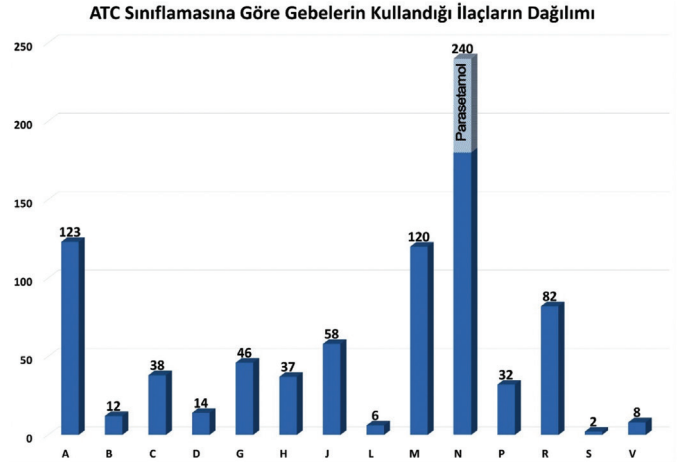
Gebelik sonuçlarını değerlendirdiğimizde 99 gebeden 8'inin abortusla ve sadece 1 tanesinin küretaj ile sonuçlandığını gözlemlendi. Doğum yapan 90 gebenin 55'inde (%61,11) sezaryen tercih edilirken geriye kalan 35 gebede vajinal doğum tercih edildi. Doğumsal anomaliler ise 5 gebede [%4,04 (%95 GA: 1,30-10,61)] gözlemlendi (Tablo 4). Bunların 3'ünde kalp anomalisi, 1'inde sinir sistemi anomalisi, 1'inde de pulmoner anomali olarak tespit edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelerin %29,34'ünün (en sık) sinir sistemini ile ilgili ilaç kullandığı tespit edildi. Bu grubun içinde yer alan parasetamol ise sinir sistemi ilaçlarının %25'ini oluşturmuştur. En sık kullanılan 2. ilaç sınıfı ise %15,04 oranında "Sindirim Sistemi ve Metabolizma" ilaçları sınıfıdır (Şekil 1).

TARTIŞMA

Merkezimize başvuran 162 hastadan 99'u çalışmamıza dahil edilmiştir. Gebeliklerinin sonucu bilinmeyen 63 anne adayı çalışma dışı bırakılmıştır. Bu gebelerin, gebeliklerini

merkezimiz dışında bir yerde sonuçlandırmış olması kayıtlarına ulaşamamanın temel sebebidir. Benzer şekilde teratojenite bilgi seviyesine başvuran 309 hastanın 220'sine ulaşılmıştır.¹⁰



Şekil 1. Maruz kalınan etken maddelerin Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması sınıflandırmasına göre dağılımı

A: Sindirim Sistemi ve Metabolizma, B: Kan ve Kan Yapıcı Organlar, C: Kalp Damar Sistemi, D: Dermatolojik İlaçlar, G: Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları, H: Endokrin Sistem, J: Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar, L: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, M: Kas İskelet Sistemi, N: Sinir Sistemi, P: Parazit ve Böcek İlaçları, R: Solunum Sistemi, S: Duyu Organları, V: Çeşitli İlaçlar, şekilde parasetamol sinir sistemi ilaçlarının içinde ayrıca gösterilmiştir

Tablo 3. Gebeliğin planlı olup olmama durumuna göre folik asit kullanımının değerlendirilmesi

Gebelik planı	Folik asit kullanım durumu		
	Folik asit (+)	Folik asit (-)	Toplam
Planlı	26 (%92,86)	2 (%7,14)	28 (%100,00)
Plansız	44 (%61,97)	27 (%38,03)	71 (%100,00)
Toplam	70 (%70,71)	29 (%29,29)	99 (%100,00)

$\chi^2=7,8172$ (Yates düzeltmesi) $p=0,005175$

Tablo 4. Gebelerde gözlemlenen doğumsal anomaliler ve maruz kaldıkları ilaçlar

Sıra no	İlaçlar	Gözlemlenen anomali	Yaş	Gebenin başvuru haftası
1.	Sefepim, sefdinir, deksketoprofen, naproksen, sodyum, endosteın, parasetamol	- Patent duktus arteriosus - Patent foramen ovale	33	9
2.	Pregabalin	- Spina bifida	30	7
3.	Siprofloksasin, nitrofurantoin, hiyosin-n-butilbromür	- Atrial septal defekt	23	10
4.	Pregabalin, betametazon, tenoksikam	- KKAM	26	7
5.	Amoksisilin/klavulanik, mepivakain, artikain, diklofenak potasyum, metamizol, deksketoprofen	- Aort darlığı	32	7

KKAM: Konjenital kistik adenomatoid malformasyon

Çalışmamızda gebelerimizin demografik verileri kaydedildi. Çalışmamızda değerlendirilen gebeler 18-47 yaş aralığında olup ortalama 31,7 yaşında olduğu gözlenmiştir. Gebelerimiz ortalama 2,8 gravida iken, parite 1,4 düzeyindeydi.

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan "Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019" içinde tüketilen tütün mamulleri ve alkol hakkındaki ülkemiz verilerine ulaşmak mümkündür.¹¹ Buna göre 15 yaş üzeri kadınlarda %15'inin her gün tütün ya da tütün mamulü tükettiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %18 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde söz konusu yıllıkta alkol tüketim oranları kullananlarda %6,6, daha önce kullananlarda %4,0 ve hiç kullanmayanlarda %89,4 (toplam %100) olarak tespit edildiği bildirilmiştir.¹¹ Araştırmamızda gebelerimizden sadece 1'i (%1) alkol kullanmaktaydı. Bu farklılığın nedeninin demografik özelliklerin detaylı araştırması ile ortaya koyulacağı düşünüldü.

Ülkemizdeki üniversite mezunu kadın sayısı 2020 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 5196092'dir. Bu aynı dönemdeki tüm kadınların %12,46'sına denk gelmektedir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz üniversite mezunu kadınların oranı %8,08'dir (%95 GA: 3,81-15,76). GA değerlerini göz önüne aldığımızda tespit ettiğimiz durum ülkemiz sonuçları ile uyumludur.¹²

Nöral tüp defektinin (NTD) önlenmesi amacıyla folik asit kullanımı 1965 yılında yapılan bir çalışma ile ileri sürülmüş ve folik asit kullanımı yıllar içinde artmıştır ve halen artmaya devam etmektedir.¹³ İtalya kaynaklı, 2013'te yayınlanan bir çalışmada da gebelik öncesi dönemde folik asit kullanımının %43,3 olduğu gözlenmiştir.¹⁴ Aynı tarihte ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ilk trimesterde folik asit kullanım sıklığı %48,8 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Yurtsever ve Set¹⁶ tarafından yapılan bir çalışmada planlı gebeliklerde folik asit başlama durumu plansız gebeliklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamız ile benzerdir. Bizim çalışmamızda da planlı gebeliklerde gebelik öncesi dönemde folik asit kullanımı beklendiği üzere daha yüksekti.

Tüm gebelikler için doğumsal anomali görülme riski %3-5 olarak kabul edilmektedir. Avrupa kaynaklı bir yayında 1000 doğumun 29'unda doğumsal anomali gözlendiği ifade edilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da 100 gebenin sadece 5'inde doğumsal anomali gözlemlenmiştir. Çalışmamızdaki gebelerin maruz kaldıkları ilaçların literatüre göre doğumsal anomali riskini değerlendirdiğimizde, bu ilaçların doğumsal anomali görülme riskini anlamlı derecede arttırmadığı tespit edilmiştir.

Demir ve ark.¹⁰ tarafından yapılan ülkemiz kaynaklı bir çalışmada gebelerin ilaç kullanım süresinde 10 günden uzun süreli kullanımı kronik kullanım olarak kabul etmişlerdir. Bu çalışmada gebelerin yarısının 10

gün ve daha kısa süreli ilaç kullandıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın yaklaşık yarısı (%48,48) bir haftadan uzun 2 aydan kısa süre (8-50 gün) ilaç kullanmışlardır. Ancak 1 haftaya kadar olan ilaç kullanımları bizim çalışmamızda %18 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda tüm gebelerin ilaç kullanım süre ortalaması yaklaşık 66 gün olarak tespit edilmiştir. Bu değerlendirmede SS yüksekti (SS=83,297). İlaç kullanım süresi 100 günden daha uzun olan gebeleri dışladığımız zaman (n=19) ortalama ilaç kullanım süresinin yaklaşık 30 gün olduğu görülmüştür (SS=22,974).

Demir ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada isteğe bağlı küretaj oranı %17,3 bulunmuştur (220 gebenin 38'i). Çalışmamızda ise sadece 1 gebe isteğe bağlı küretaj kararı vermiştir. Bu gebe maruz kaldığı ilaçların karbamazepin, fluoksetin, akamprosot olduğunu beyan etmiştir. Bu ilaçlardan karbamazepine bağlı olarak NTD, kraniyofasiyal anomaliler ve kanama bozuklukları gözlendiği bildirilmiştir.^{18,19} Fluoksetinin tartışmalı olarak kardiyovasküler anomalilerle neden olduğu belirtilmiştir.²⁰ Bununla birlikte gebelik sırasında fluoksetin kullanımının güvenli olduğunu iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır.²¹ Akamprosotın gebelik sırasında kullanımı ile ilgili yapılan literatür çalışmasında geniş çaplı bir epidemiyolojik araştırmaya rastlanmamıştır. Bu iki çalışma dönemi arasındaki en temel fark FDA Gebelik Risk Kategorileri'nden kaynaklanmaktaydı. Demir ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada bu kategoriler rutin olarak hastaya bildirilirken güncel çalışmada bu bildirim yapılmamaktadır. Zaten, Demir ve ark.¹⁰ çalışmasında FDA Gebelik Risk Kategorileri'nden D ve X grubu ilaç kullananların diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha fazla isteğe bağlı küretaj tercih ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada gebelere FDA Gebelik Risk Kategorisi'nin bildirilmemesinin isteğe bağlı küretajın sadece 1 gebede gözlenmesinin önemli bir nedeni olduğu düşünülmüştür.

Gebelerin ilaç kullanımları özellikle gebeliklerinin farkında olmadıkları döneme denk gelmektedir. Bizim çalışmamızda da gebelerimiz ortalama 11,27. haftalarında başvurmuştu. Bu dönemde gebelerin kullandıkları ilaçlar da oldukça çeşitlilik göstermektedir. Olukman ve ark.²² yaptığı bir çalışmada ilk trimester gebeliklerinde %22,5 ile en çok antimikrobiyal ilaçlar, %15,5 ile 2. sırada analjezikler, %7,9 ile 3. sırada antidepresan ilaçların kullanıldığı tespit edilmiştir. Göker ve ark.²³ yaptığı bir çalışmada Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) ve Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakülteleri hastanelerinde 2005-2010 yılları arasında gebeliği sırasında ilaç kullanımı nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran kullanan gebeler dahil edilmiş; gebelik haftasından bağımsız olmak üzere, gebelerin en sık antidepresan ilaçları ve antibiyotikleri kullandıklarını tespit etmiştir. CBÜ'ye başvuran grupta

3. en sık antiepileptik ilaçların kullanıldığı kaydedilirken, KTÜ’de analjezikler kaydedilmiştir.²¹ Çalışmamızın verileri ele alındığında en sık kullanılan ilk 3 ilaç grubunun sırasıyla santral sinir sistemi ilaçları, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları ve kas iskelet sistemi ilaçları olduğu gözlenmiştir. Santral sinir sistemi ilaçları ile diğer ilaç gruplarının kullanım sıklığındaki en temel farkın parasetamolden kaynaklandığı düşünüldü. Parasetamol bir analjezik olmasına rağmen kas iskelet sistemi ilaçları içinde yer alan non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlardan farklı olarak etkisini santral sinir sisteminde göstermektedir. Sindirim sistemi ilaçlarının diğer yayınlardan farklı olarak daha sık kullanıldığı tespit edilmesi gebelerin bölgesel nedenlerle mide şikayetlerini daha sık olarak yaşamaları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte Göker ve ark.²³ ile yapılan çalışmada ilaçlar ATC sınıflaması yerine fonksiyonel sınıflama tercih etmişlerdir. Bunun da sık kullanılan ilaçlar sıralamasındaki önemli bir farklılık nedeni olabilmektedir. ATC sınıflarına göre gebeler tarafından kullanılan ilaçların dağılımının yapıldığı bir çalışmada en sık kullanılan ilaçların sindirim sistemi ilaçları olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada 2. ve 3. sırada da eşit oranda olan genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları ilaçları ve sinir sistemi ilaçları yer almaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki en önemli sınırlılığımız az sayıda hasta sonucuna ulaşılabilmesiydi. Bunu dışında çalışma süresinin kısa olması da az sayıda hastaya ulaşılmasının diğer bir sebebidir. Ayrıca çalışmanın tasarımının retrospektif olması gebelerin önceki gebeliklerindeki anomali durumu, akraba evliliği durumu, mesleki maruz kalımları gibi bilgiler sorgulanamamasına neden olmuştur. Bebeklerin doğum sonrası genetik analizlerinin ve uzun dönemli takiplerinin yapılamamış olması da diğer sınırlılıklarımızdır.

SONUÇ

Gebelik sırasında maruz kalınan ilaçların teratojenik etkilerini özellikle piyasaya yeni sürülen ilaçlar için öngörmek çok zordur. Bu nedenle çalışmamızın bu alanda faydalı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı ilaçlar (örneğin; Bebdectin®, etken madde; doksilamin) hatalı olarak teratojenik etkiye sahip olarak değerlendirilmiştir. Yıllar içinde gebelikte kullanımı güvenli bir ilaç haline dönüşmüştür. Bu yaptığımız çalışmanın bilimsel literatüre böyle bir katkısının olacağı öngörülmektedir. Ayrıca çalışmamızda sadece bir gebenin isteğe bağlı küretaj tercihinde bulunması ve bununla birlikte doğumsal anomali görülme durumunun beklenenden yüksek olmaması önemli bir sonuçtur. Bu konuda daha fazla sayıda gebeyi kapsayan çalışmaların yapılması gebelikte ilaç kullanımı konusunda hekimin karar verme gücünü artıracaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma bölgesel İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul’u tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2020/14-44, tarih: 23.12.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Y.K., A.E., Dizayn: Z.E.Ç., A.E., Veri Toplama veya İşleme: E.U., B.S., M.Ö., Analiz veya Yorumlama: Z.E.Ç., Literatür Arama: İ.Ö., Ö.D., C.G., Yazan: İ.Ö., Ö.D., H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J; ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:355-61.
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:51.e1-8.
3. Kaplan YC CH, Demir Ö, Karadaş B, Yılmaz İ, Temiz TK. A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in fda pregnancy risk categories. *Turkish Journal of Family Practice* 2014;18:195-8.
4. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4:e004365.
5. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39:508-11.
6. Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Last Accessed Date: 09.02.2022. Available from: https://www.Whocc.No/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/. 11 242021
7. Koyuncu Arslan M, Akar M, Pala HG, Taner CE, Oncel MY. Evaluation of fetal central nervous system anomalies; perinatology council data of a reference center. *Forbes J Med.* 2020;1:75-8.
8. Sayan A, Karaçay Ş, Okay T, Arıkan A. Perinatoloji konsey sonuçları: 6 yıllık verilerin değerlendirilmesi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2007;21:68-73.
9. Statistics kingdom. Son Erişim Tarihi: 09.02.2022. Erişim Adresi: <https://www.statskingdom.com/proportion-confidence-interval-calculator.html>
10. Demir Ö, Arıcı MA, Demiral Y, Tuncok Y. Evaluation of drugs exposure in pregnancy according to different risk categories: Do fda-based decisions lead to more curettage? *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012;32:901-9.
11. Türkiye cumhuriyeti sağlık bakanlığı sağlık bilgi sistemleri genel müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. 2021.

12. Türkiye İstatistik kurumu. Son Erişim Tarihi: 09.03.2022. Erişim Adresi: <https://www.tuik.gov.tr/>
13. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1965;44:375-400.
14. De Santis M, Quattrocchi T, Mappa I, et al. Folic acid use in planned pregnancy: an Italian survey. *Matern Child Health J.* 2013;17:661-6.
15. Köken GN, Derbent AU, Erol O, Saygın N, Ayık H, Karaca M. Awareness and use of folic acid among reproductive age and pregnant women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14:87-91.
16. Yurtsever C, Set T. Gebelik öncesi bakım alma ve gebeliklerin planlı olma durumunun folik asit ve sigara ile ilişkisi: Kesitsel bir araştırma. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2018;12:43-8.
17. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-64.
18. Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6581.
19. Kaplan YC, Demir O. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:1805-24.
20. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:695-705.
21. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med.* 2000;30:89-94.
22. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Drug use in pregnancy: One year's experience. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi [Journal Turk Soc. Obstetrics Gynecology].* 2006;3:255-61.
23. Göker A, Kadioğlu Duman M, Gürpınar T, et al. Retrospective evaluation of the pregnant women consulted due to drug exposure during pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2012;22:90-4.

Listeria monocytogenes'in Etken Olduğu Bir Menenjit Olgusu

A Case of Meningitis Caused by *Listeria monocytogenes*

© Enes ARDIÇ, © Emre YILDIZ, © Muhammed Enes KARDAN, © Mustafa DOĞAN, © İlknur ERDEM

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Atf: Ardiç E, Yıldız E, Kardan ME, Doğan M, Erdem İ. A Case of Meningitis Caused by *Listeria monocytogenes*. Forbes J Med 2022;3(1):83-86

Öz

Listeriosis, *Listeria monocytogenes*'in (*L. monocytogenes*) neden olduğu toplumda nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. *L. monocytogenes* genellikle yüksek riskli hastaları, özellikle yaşlılar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve gebeleri enfekte eden bir bakteridir. Burada diabetes mellitus, pemfigus vulgaris hastalıkları olan 79 yaşında erkek hastada *L. monocytogenes*'e bağlı menenjit gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *L. monocytogenes*, menenjit, bağışıklığı baskılanmış konak

ABSTRACT

Listeriosis is a rare infectious disease caused by *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) in the public. *L. monocytogenes* is a bacterium that generally infects high-risk patients, particularly the elderly, immunocompromised patients, and pregnant women. Here, we present a case of *L. monocytogenes* meningitis in a 79-year-old male with diabetes mellitus and pemphigus vulgaris.

Keywords: *L. monocytogenes*, meningitis, immunocompromised host

Geliş/Received: 27.06.2021

Kabul/Accepted: 17.08.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Dr. İlknur ERDEM,

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 532 588 82 35

✉ ilknurerdem@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2262-6525



GİRİŞ

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*), toplumda nadir görülen bir enfeksiyon hastalığı etkenidir. Yenidoğan, gebe, yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış (özellikle hücresel bağışıklık) hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Listeriyoz invazif ve non-invazif olmak üzere iki formda görülür. İnvazif listeria enfeksiyonlarında tedaviye rağmen mortalite oranları yüksektir. Bakteriyemi ve nörolisteriyoz [*L. monocytogenes*'e bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu] invazif listeriyozun en sık görülen klinik formlarıdır. Nörolisteriyoz menenjit, meningoensefalit, serebrit, rombensefalit (beyin sapı ensefaliti) ve beyin apsesi şeklindedir. Diğer bakteriyel menenjit etkenlerinden farklı olarak, *L. monocytogenes*'de beyin dokusu tutulumu daha fazladır. İzole menenjit (%13) olguları daha az sıklıktadır.¹⁻³ Bu bildiride diabetes mellitus, pemfigus vulgaris (PV) hastalıkları olan 79 yaşında erkek hastada *L. monocytogenes*'e bağlı menenjit gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Birkaç gündür ateş, halsizlik, yakınlarını tanıyamama, sözlü iletişim kuramama yakınmaları ile acil servise getirilen 79 yaşındaki erkek hasta MSS enfeksiyonu ön tanısıyla enfeksiyon hastalıkları kliniği'ne yatırıldı. Özgeçmişinde diabetes mellitus ve PV nedeniyle izlenen hasta PV için ikinci jenerasyon retinoid olan asitretin kullanmakta idi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, uykuya meyilli idi. Ateş: 38.2 °C, nabız: 75/dk ritmik, TA: 120/70 mmHg, solunum sayısı: 18/dk idi. Ense sertliği pozitif, Kernig ve brudzinski negatif olarak saptanmıştı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 15,900/mm³ ve parçalı (PNL) hakimiyetinde, hemoglobinin: 10 g/dL, C-reaktif protein: 174 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 97 mm/saat olarak saptanmıştı. Biyokimyasal tetkiklerinde açlık kan glikozu: 154 mg/dL, kreatinin: 1,72 mg/dL idi ve diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Hastanın başlangıç, tedavi ortası ve tedavi sonu serum laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm bulanık, 540 lökosit/mm³ (PNL hakimiyeti), BOS glikoz 52 mg/dL (eş zamanlı kan glikoz değeri 154 mg/dL), protein 248 mg/dL idi.

BOS örneğinin Gram boyası ile incelemesinde Gram-pozitif basil görüldü. BOS PCR sonucu *L.monocytogenes* pozitif idi, BOS HSV-DNA, BOS TBC-PCR sonuçları negatif idi. Serum Anti-HIV, VDRL ve Brusella aglütinasyon testleri negatif idi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Beyin bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinde patolojik görünüm saptanmadı. Yatışında tedavisi ampirik olarak seftriakson (2x2 g/gün, IV) ve vankomisin (2x1 g/gün, IV) olarak başlandı. Hastanın yatışının ilk günü alınan BOS örneğinin gram boyamasında gram pozitif basil görülmesi üzerine tedaviye ampisilin (6x2 g, IV) eklendi. Tedavinin 2. gününde genel durumunda kötüleşme olan hasta yoğun bakım ünitesine (YBÜ) devir edildi. BOS multipleks PCR kiti ile bakılan panelde *L.monocytogenes* DNA'sı pozitif olan ve yatışının 4. gününde BOS kültüründe *L.monocytogenes* üremesi bildirilen hastada seftriakson ve vankomisin tedavisi kesildi, ampisilin tedavisine devam edildi. Genel durumu daha iyi olan hasta YBÜ'de yatışının 6. gününde enfeksiyon hastalıkları servisine devir alındı. *L. monocytogenes*'e bağlı menenjit olarak değerlendirilen hastanın tedavisi (ampisilin 6x2 g/gün) altı haftaya tamamlandı. Şifa ile taburcu edilen hastanın üç aylık ayaktan takibinde komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

L. monocytogenes'in neden olduğu listeriyozun nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada listeriyozun görülme sıklığı 0,1-11,3/1.000.000 arasındadır. Doğada yaygın olarak bulunan bu bakteri toz, toprak, hazır yiyecekler, sebzeler, hayvan yemleri, asemptomatik insanlar ve hayvanlardan izole edilebilir. Fekal-oral yolla bulaşır. Sığırlarda mastit yaptığı için pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile de bulaşabilir. Listeriyoz non-invazif ve invazif olmak üzere iki formda görülür. Non-invazif listeriyozun genellikle sağlıklı insanları etkiler, hafif ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Semptomlar ishal, ateş, baş ağrısı ve kas ağrısıdır. İnkübasyon süresi 6 saat-10 gün (ortalama 24 saat) arasındadır. İnvazif listeriyozun hastalığın daha şiddetli formudur, tedaviye rağmen mortalitesi yüksektir. İnkübasyon süresi genellikle bir-iki haftadır, birkaç gün ile 90 gün arasında değişebilir. Uzun inkübasyon süresi nedeniyle, enfeksiyonun gerçek kaynağı olan yiyeceği tanımlamak zordur.¹

Tablo 1. Hastanın başlangıç, tedavi ortası ve tedavi sonu laboratuvar değerleri

	Lökosit	Hb	Plt	CRP	ESH	Kreatinin	AST	ALT
Başlangıç	15900	10	160.000	174	97	1,72	34	24
Tedavi ortası	6050	10	206.000	18,5		1,66	16	21
Tedavi bitimi	6780	11	273.000	4,7		1,36	12	7

Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz. Lökosit: Hücre sayısı/mm³, hemoglobin, g/dL, Plt: hücre/mm³, C-reaktif protein: mg/dL, ESH: mm/saat, kreatinin: mg/dL, AST: IU/L, ALT: IU/L

İnvazif listeriyoz genellikle hücrel immünitesi bozulmuş kişilerde görülür. Yenidoğan, gebe, 60 yaşın üstündeki kişiler, hematolojik malignitesi olanlar, AIDS hastaları, organ transplantasyonu olanlar, steroid tedavisi alanlar, kalp hastaları, diabetes mellitus, böbrek hastalığı, alkolik veya non-alkolik karaciğer hastalığı olanlar yüksek risk gurubunu oluşturmaktadır. Altta yatan hastalığı olmayan kişilerde de nadir de olsa listeriyoz görülebilir.²⁻⁵ Olgumuz diabetes mellitus, PV hastalıkları olan 79 yaşında erkek hasta idi.

Listeriyoz genellikle bakteriyemi ve MSS tutulumu ile seyreder. MSS tutulumu en sık meningoensefalit kliniği şeklindedir. Ensefalit, rombensefalit, beyin apsesi, spinal kord enfeksiyonu görülebilir. Ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu bildirilmiştir. En sık bakteriyel menenjitte etkeni olan mikroorganizmalar (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) nadiren serebrit ve beyin apsesi gibi parankimal beyin enfeksiyonlarına neden olurken; *L. monocytogenes*, beyin, özellikle beyin sapı ve meninklerde tropizme sahiptir. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen mortalite oranının yüksek olması nedeni ile listeriyoz önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlanması hastalığın prognozu açısından önemlidir. 1987-2001 yılları arasında ülkemizdeki dergilerde yayınlanan listeriyoz olgularının değerlendirildiği bir derlemede mortalite oranı %33 olarak bildirilmiştir. Prospektif yapılan bir çalışmada bakteriyemisi olan ve steroid alan nörolisteriyoz olgularında mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{2,3,6-8} Bir çalışmada bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda en sık görülen klinik tablonun bakteriyemi (%52) olduğu, önceden sağlıklı olan hastalarda ise MSS (%64) tutulumu olduğu bildirilmiştir.⁹ Yetmiş dokuz yaşındaki olgumuz, aynı zamanda diabetes mellitus ve pemfigus hastası idi. Alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı.

Nörolisteriyoz klinik bulguları ateş ve mental durum değişiklikleridir. Kliniği hafif bir hastalıktan koma ve fulminan seyre kadar uzanır. Menenjit tanısı alan birçok yetişkinde menenjitin spesifik klinik belirtileri görülmeyebilir. Gebe olmayan 820 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %42'sinin başvurularında meningeal irritasyon belirtilerinin olmadığı bildirilmiştir. Kranial sinir tutulum bulguları, ataksi, hemipleji, konvülsiyon görülebilir. BOS incelemesinde hücre sayısı genellikle 1000/mm³ üzerinde, %98-99 PNL ve/veya mononükleer hücredir. BOS protein değeri 100-299 mg/mL arasındadır. BOS glukoz değeri olguların yarısında düşüktür. BOS glikoz değerinin düşüklüğü kötü prognoz ile ilişkilidir. Gram boyamada mikroorganizma görülmeyebilir. BOS Gram boyamasında hastaların %30-50'sinde mikroorganizma gösterilebilmiştir. Kesin

tanı *L. monocytogenes*'in izolasyonu ve identifikasyonu ile konur. Hastaların %60-75'inde kan kültürlerinde üreme saptanır. Bakteriyolojik kültür işlemlerinin uzun zaman alması nedeni ile spesifitesi ve sensitivitesi yüksek PCR testleri hızlı tanı amacı ile tanıda kullanılmaktadır.^{1-3,5,7,8} Olgumuz ateş ve bilinç değişiklikleri ile başvurmuş olup menenjit kliniğinde değerlendirildi. Olgumuzda BOS kültüründe *L. monocytogenes*'in üremesi ve BOS PCR DNA pozitifliği ile *L. monocytogenes* etken olarak kabul edildi.

Elli yaş üzerindeki erişkinler ve risk faktörleri olan 50 yaş altındaki erişkinlerde ampirik antibiyotik tedavisi *L. monocytogenes*'e etkili bir antibiyotik içermelidir. *L. monocytogenes* menenjitinde standart tedavi ampisilin ya da penisilin G olmuştur. Tedaviye aminoglikozid eklenmesi konusunda tartışmalar vardır. Tedavide; böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ampisilin (2 g, 4-6 saat ara ile IV) ya da penisilin G 4 milyon Ü, 4 saat ara ile IV) ve gentamisin (1,7 mg/kg, 8 saat ara ile IV) kombinasyonu en az 3 hafta olmak üzere 4-6 haftalık tedavi genellikle yeterlidir. Alternatif tedavi seçenekleri trimetoprim-sulfametoksazol (trimetoprim baz alınarak 3-5 mg/kg, 6 saat ara ile IV), meropenem (2 g, 8 saat ara ile IV) verilebilir. Linezolid ve rifampin kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Vankomisin, kinolon ve tetrasiklin kullanımında tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. Sefalosporin direnci olduğu için bu grup antibiyotik ile tedavide başarı sağlanamaz.^{1,10-12} Olgumuzda da ampisilin tedavisi 12 g/gün olarak 6 hafta uygulandı. Tedavisi başarı ile altı haftaya tamamlanan hasta şifa ile taburcu edildi, poliklinik kontrollerinde komplikasyon gözlenmedi.

SONUÇ

Özellikle yenidoğan, yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda gelişen MSS enfeksiyonlarında neden olan mikroorganizmalara yönelik ampirik antimikrobiyal tedavinin gecikmemesi ve menenjit etkenlerinin erken tanınması hastalığa bağlı morbidite ve mortalite hızını azaltabilecektir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.A., M.E.K., M.D., İ.E., Konsept: E.A., İ.E., M.D., Dizayn: E.A., İ.E., E.Y., Veri Toplama veya İşleme: E.A., E.Y., M.E.K., Analiz veya Yorumlama: İ.E., E.A., M.D., Literatür Arama: E.Y., M.E.K., M.D., Yazan: E.A., İ.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Johnson JE, Mylonakis E. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2020. p. 2543-9.
2. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1233-8.
3. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:300-6.
4. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35:173-5.
5. Akçam FZ, Yılmaz M, Nurlu Temel E, Şevik K, Kaya O, Yılmaz GR. *Listeria monocytogenes*'e bağlı bir menenjit olgusu. *Flora*. 2019;24:143-7.
6. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:313-36.
7. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:510-9.
8. Doğan M, Esenkaya Taşbent F, Feyzioğlu B, Baykan M. *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu bir menenjit ve bakteriyemi olgusu. *ANKEM Derg*. 2014;28:114-8.
9. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis*. 1992;14:815-21.
10. Gelfand MS, Swamy GK, Thompson JL. Clinical manifestations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection. UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?search=food%20born%20illness%20pregnancy&topicRef=453&source=see_link#H1370263784
11. Hazirolan G, Dizman G. İmmün sistemi baskılanmış hastada *Listeria monocytogenes*'e bağlı septisemi ve menenjitin tedavisinde seftriaksondan ampisilin'e erken geçiş. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2020;77:493-6.
12. van de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 3):S37-62.

Munchausen by Proxy Syndrome: Case Report

Munchausen by Proxy Sendromu: Olgu Sunumu

© Gülşen YALÇIN¹, © Bahattin SAYINBATUR², © Eyaz KARAY³

¹Diyarbakır Pediatric Diseases Hospital, Clinic of Pediatric Emergency, Diyarbakır, Turkey

²Diyarbakır Pediatric Diseases Hospital, Clinic of Pediatric Neurology, Diyarbakır, Turkey

³Diyarbakır Pediatric Diseases Hospital, Clinic of Child Psychiatry, Diyarbakır, Turkey

Cite as: Yalçın G, Sayınbatur B, Karay E. Munchausen by Proxy Syndrome: Case Report. Forbes J Med 2022;3(1):87-90

ABSTRACT

Munchausen syndrome by proxy (MBP) is a form of child abuse in which the perpetrator induces, exaggerates, or fabricates illness in his/her child. symptoms are highly variable. Diagnosis is essential because of the high associated morbidity and mortality. A ten-year-old, nine-month-old girl presented to our emergency department with complaints of seizures and nosebleeds. MBP was considered in the patient without any complaints during hospitalization and due to the normal test examination. In complaints without an etiological cause, MBP should be considered in the differential diagnosis.

Keywords: Munchausen by proxy, child, epilepsy

ÖZ

Munchausen by proxy sendromu (MPS), bakımının çocukta hastalığa neden olduğu, abarttığı veya uydurduğu bir çocuk istismarı türüdür. Belirtiler oldukça değişkendir. Yüksek ilişkili morbidite ve mortalite nedeniyle tanı önemlidir. On yaş dokuz aylık kız hasta, nöbet geçirme ve burundan kanama şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Yapılan tetkiklerin normal olması ve yatışı sırasında şikayetlerin olmaması nedeniyle hastada MPS düşünüldü. Etiyolojik bir sebebin olmadığı yakınmalarda MBP ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Munchausen by proxy, çocuk, epilepsi

Received/Geliş: 25.06.2021

Accepted/Kabul: 24.08.2021

**Corresponding Author/
Sorumlu Yazar:**

Gülşen YALÇIN MD,

Diyarbakır Pediatric Diseases
Hospital, Clinic of Pediatric
Emergency, Diyarbakır, Turkey

Phone: +90 505 558 60 29

✉ drgyalcin@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5938-2619



INTRODUCTION

Munchausen by proxy (MBP) syndrome, a special form of child abuse, defined as a false disease to others according to DSM-5.¹ The parent or the person in charge of the child's care voluntarily creates symptoms or simulate as the child has a disease. While patients who fabricate more disease history, go from hospital to hospital and cause many unnecessary medical interventions and treatments to be applied, were defined as "Munchausen syndrome" by Meadow, and similar symptoms in their children were defined as "Munchausen by proxy syndrome".² Generally, apnea, seizures, bleeding, vomiting, diarrhea, fever, rash, allergy are frequent symptoms and diagnosis requires exclusion of concerning disease requiring a long process. The American Academy of Pediatrics estimates approximately 0.5 to 2.0 MBP cases per 100,000 children under the age of 16.³ In this article, we present a case attending our department with seizures and bleeding complaints. The patient had normal test results and after recognition of much hospital admission without etiological cause diagnosed as MBP.

CASE REPORT

A ten-year-old, girl presented to our emergency department with complaints of seizures and nosebleeds for two years. Seizures were described as shifting of eyes one side and contraction of the hands lasting for two or three minutes occurring two to three times a month. The patient was hospitalized for observation and characterization of the clinical picture. Deepen the story revealed many hospitalizations. Simply by our hospital records, we learned that, he was admitted to the neurology department four times and psychiatry outpatient clinic twice in the last two years. Despite electroencephalography (EEG) performed were normal since the mother insisted on continuing seizures, the patient had levetiracetam treatment at a dosage of 10 mg/kg one year ago. But the patient stated that seizures continued despite her regular use. When the bleeding complaint was questioned, it was learned that the patient had applied to the emergency department of various hospitals many times with her mother when the father was away for work and she also learned that her school teacher had never observed any event. The patient is the third child of a family with low socioeconomic status and there was a second kinship between mother and father the mother is a 34-year-old homemaker who spends all her time with her daughter without any other social contact. The father is 38 years old and has been working as a village guard for the last two years, away from home. Family history of chronic disease and epilepsy were not been reported. The family was asked to bring a bleeding sample (Figure 1). In the examination, it was determined that this liquid was pomegranate syrup. In the initial examination

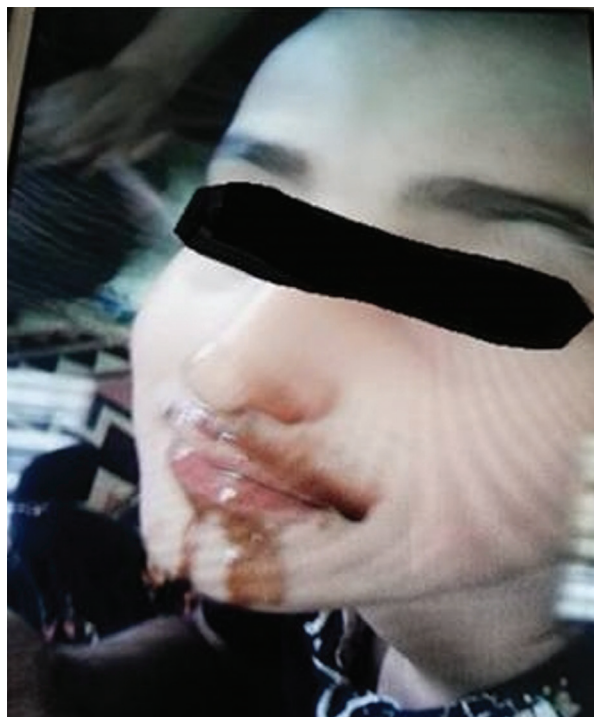


Figure 1. The image of the patient

of the patient, consciousness, cardiovascular, respiratory and neurological system examination evaluated as normal and no bleeding was observed. Laboratory tests, cranial magnetic resonance imaging and EEG were normal. No seizures and bleeding were observed during the patient's two-week hospitalization. During hospitalization, the mother remained in the hospital with concerning about the child's illness. She maintained a good relationship with the nurses. Our patient satisfied the diagnostic criteria of MBP because the symptoms were seen only when the mother was with her, there was no response to the treatment, the examinations and tests were normal, there were repeated hospital admissions and the parent had good relations with the healthcare professionals (Table 1). Psychological examination of the patient and his family was performed and supportive psychotherapy was started with stopping antiepileptic drugs. Both parents were individually counseled by the psychiatrist and social service support was provided to the family. He did not describe seizures and bleeding at the patient's control one and two months after hospitalization. Written consent was obtained from the patient's father.

DISCUSSION

We report a case of MBP mimicking epilepsy and neuropsychiatric, who presented with seizures and nosebleeds. MBP syndrome was suspected because these symptoms were seen only by the mother.

Caregiver is not satisfied with the treatment	Yes
Symptoms do not correlate with medical findings	Yes
Victim does not respond to treatment	Yes
Inconsistent patient histories	Yes
Symptoms begin in presence of caregiver	Yes
Caregiver sympathizes with hospital staff	Yes
Caregiver does not express relief when victim's symptoms or condition improves	Yes
Symptomatology seems atypical	Yes
MBP: Munchausen by proxy	

MBP is a form of severe child abuse with a high risk of recurrence with dreadful consequences and high mortality rates. First MBP phenomenon published in our country was in 1995 by Senocak et al.⁴ and there is an increase in the number of case reports every year. In the studies, the mortality rate has been reported between 6 and 10% and poisoning and drowning cases had a higher mortality rate, rising to 33%.⁵

While doctors know physical or sexual abuse quite well, they have difficulty diagnosing MBP. Often, the diagnosis is skipped, and the patients attend different hospitals without having the actual diagnosis. As a result, unnecessary diagnostic procedures, surgical interventions and medical treatments are executed and this may cause serious medical harm to the child. Although it is difficult to distinguish between real medical illness and fake or evoked illness, there are some red flags in case of suspected abuse.⁶ MBP should be suspected in findings such as recurrent apnea attacks, symptoms occurring only in the presence of a suspected parent, presence of a sibling with a history of severe illness, a history of sibling death, documentation of previous abuse of the patient or a sibling, and detection of blood in the patient's nose or mouth.⁷ It was suspected that this patient might have MBP because the symptoms were only with the mother, the symptoms were not associated with medical findings, no response to treatment, and the mother's good behavior to the nurses during the follow-up period. Many emergency applications were the fact in our patient that attracted the attention of healthcare professionals and was closely monitored concluding there might be a MBP case.

Early diagnosis is critical, differential diagnosis should be made as soon as possible. As in our case, the most frequent system affected is the nervous system and approximately 40-50% of cases have symptoms like epilepsy and apnea.⁸ In most cases of MBP syndrome, as in our patient, the pathology is related to mother with false symptoms on behalf of her child.⁹ But there are some reports about where the parents made agreements together.¹⁰

When the psycho-social history of our patient's mother was examined; the mother gained secondary income because there was freed from physical and psychological pressures by moving away from home thanks to the child's symptoms. It is reported in the literature that mothers are generally well-educated, especially in health-related issues. The mother of our patient, on the other hand, did not fit the general population in the literature with her low education level. Additionally, it has been reported that these mothers generally develop close relationships with health professionals, leave their children alone rarely and seem interested. The mother of our case was also trying to chat with the nurses and doctors, and was worried about the slightest problem with her child and asked for help.¹¹ The diagnostic process in MBP is difficult and the average time between the onset of symptoms and the diagnosis was found to be 21.8 months.¹² It was found to be 24 months in this study.

Note that no diagnostic tests or psychological profiles are currently defined that support or rule out MBP diagnosis. The diagnosis can be made in every case with a skeptical approach and specific diagnostic procedures. cases must be evaluated by a multidisciplinary team.

CONCLUSION

In conclusion, we reported a case of MBP mimicking epilepsy, resulted in multiple unnecessary examinations and treatments with delayed diagnosis.

Ethics

Informed Consent: Written consent was obtained from the patient's father.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.S., E.K., Concept: G.Y., Design: G.Y., Data Collection or Processing: G.Y., Analysis or Interpretation: G.Y., B.S., E.K., Literature Search: G.Y., Writing: G.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Schreier H. Munchausen by proxy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2004;34:126-43.
3. Flaherty EG, Macmillan HL; Committee On Child Abuse And Neglect. Caregiver-fabricated illness in a child: a manifestation of child maltreatment. *Pediatrics*. 2013;132:590-7.

4. Senocak ME, Türken A, Büyükpamukçu N. Urinary obstruction caused by factitious urethral stones: an amazing manifestation of Munchausen syndrome by proxy. *J Pediatr Surg*. 1995;30:1732-4.
5. Galvin HK, Newton AW, Vandeven AM. Update on Munchausen syndrome by proxy. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:252-7.
6. Abeln B, Love R. An Overview of Munchausen Syndrome and Munchausen Syndrome by Proxy. *Nurs Clin North Am*. 2018;53:375-84.
7. İnce T, Yurdakök K. Munchausen Syndrome by Proxy; A Serious Child Abuse Form. *Turkish J Pediatr Dis*. 2014;3:165-70.
8. Doughty K, Rood C, Patel A, Thackeray JD, Brink FW. Neurological Manifestations of Medical Child Abuse. *Pediatr Neurol*. 2016;54:22-8.
9. Yates G, Bass C. The perpetrators of medical child abuse (Munchausen Syndrome by Proxy) - A systematic review of 796 cases. *Child Abuse Negl*. 2017;72:45-53.
10. Schreier H. Munchausen by proxy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2004;34:126-43.
11. Fulton DR. Early recognition of Munchausen Syndrome by Proxy. *Crit Care Nurs Q*. 2000;23:35-42.
12. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2004;89:1043-8.

Anti-E Subgrup Uygunuzluğu ve Herediter Sferositoza Bağlı Ciddi Hiperbilirubinemi: Yenidoğan Olgu Sunumu

Anti-E Minor Blood Group Incompatibility and Hereditary Spherocytosis Associated Severe Hyperbilirubinemia: Neonatal Case Report

© Sema TANRIVERDİ¹, © Sinem ATİK²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Atıf: Tanrıverdi S, Atik S. Anti-E Minor Blood Group Incompatibility and Hereditary Spherocytosis Associated Severe Hyperbilirubinemia: Neonatal Case Report. Forbes J Med 2022;3(1):91-94

ÖZ

Yenidoğan sarılığı, yenidoğan döneminde en sık görölen klinik bulgulardan biridir. Yenidoğanın patolojik sarılığında öncelikle eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri düşünölmeli ve hemolitik sarılık aısından değerlendirilmelidir. Yenidoğan döneminde hemolitik sarılık çoğunlukla ABO ve Rh uygunuzluğuna bağlı görölmekle birlikte daha nadir olarak subgrup uygunuzluğu ve herediter sferositoz nedeniyle de karşımıza çıkabilir. Subgrup uygunuzluğu hafif hiperbilirubinemiden kan değişimine ihtiyaç gösterecek kadar şiddetli hemolitik hastalığa neden olabilmektedir. Herediter sferositoz ise genelde daha geç dönemde tanı konur. Ancak aile öyküsünün olması, periferik yaymada eritrosit morfolojisinde anormallik saptanması ilk birkaç haftada tanı konmasını sağlayabilir. Yaşamının 7. gününde exchange sınırında hiperbilirubinemi ile başvuran anti-E subgrup uygunuzluğu saptanan, herediter sferositoz tanısı alan ve yoğun fototerapi ve intravenöz immünglobulin ile kan değişimine ihtiyaç duyulmadan başarılı şekilde tedavi edilen bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anti-E subgrup uygunuzluğu, herediter sferositoz, yenidoğan, sarılık

ABSTRACT

Neonatal jaundice is one of the most common clinical findings in the neonatal period. In neonatal pathological jaundice, the causes of hyperbilirubinemia caused by erythrocyte destruction should be considered and evaluated in terms of hemolytic jaundice. In neonatal period, hemolytic jaundice is mostly caused by ABO and Rh incompatibility but less frequently it can be caused by subgroup incompatibility and hereditary spherocytosis. Subgroup incompatibility can cause hemolytic disease from mild hyperbilirubinemia to severe enough to require exchange transfusion. Hereditary spherocytosis is usually diagnosed later. However, presence of a family history and detecting an abnormality in erythrocyte morphology in the blood smear may enable diagnosis in the first few weeks. We report the case of neonate presented close to exchange level hyperbilirubinemia on the 7th day of life and diagnosed anti-E subgroup incompatibility and hereditary spherocytosis and successfully treated with intensive phototherapy and intravenous immunoglobulin without the need for exchange transfusion.

Keywords: Minor blood group incompatibility, hereditary spherocytosis, newborn, jaundice

Geliş/Received: 02.07.2021

Kabul/Accepted: 24.08.2021

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Sema TANRIVERDİ,

Celal Bayar Üniversitesi Tıp

Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Anabilim Dalı,

Neonatoloji Bilim Dalı, Manisa,

Türkiye

Tel.: +90 236 236 03 30

✉ drsemarala@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5681-3647



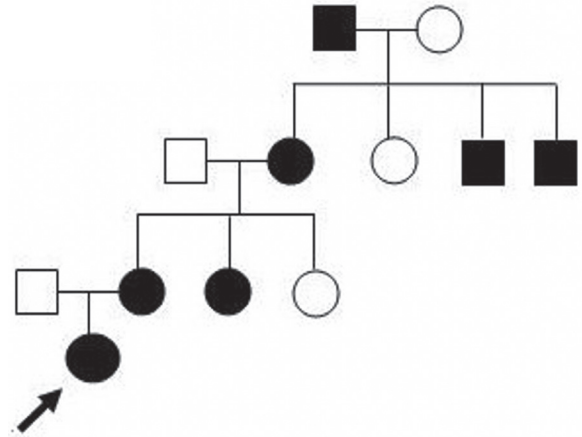
GİRİŞ

Yenidoğan döneminde görülen sarılık sık karşılaşılan klinik bir tablodur. Patolojik sarılığa neden olan indirekt hiperbilirubinemi nedenleri arasında Rh ve ABO uygunsuzluğu, subgrup uygunsuzluğu, eritrosit membran defektleri, eritrosit enzim eksiklikleri önemli nedenlerdendir.^{1,2} Subgrup uygunsuzlukları, hiperbilirubinemiye, değişik derecelerde yenidoğan hemolitik anemisine ve uzamış sarılığa neden olabilir. En sık hemolize neden olan subgrup uygunsuzlukları Rh sisteminde bulunan C, c, E, e antijenleri ile Kell sisteminde bulunan K antijenidir. Subgrup uygunsuzluklarının %14'ü anti-E antikoruna bağlıdır.³ Anti-E uygunsuzluğu nedeni ile ortaya çıkan klinik tablo çok değişken olabilmektedir. Olguların çoğunluğunu hafif-orta derecede hemolitik anemi ile birlikte sarılığın olduğu olgular oluşturmaktadır.⁴ Literatürde anti-K, anti-E, anti-C, anti-c subgrup uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık olguları nadir olarak bildirilmektedir.⁵⁻⁷ Eritrosit membran defektlerinin en sık nedeni olan hereditör sferositoz yenidoğan döneminde hemoliz ve sarılıkla bulgu verebilir. Hereditör sferositozun klinik bulguları yenidoğan döneminden itibaren herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Klinik bulgular asemptomatik taşıyıcılıktan ağır hemolize kadar değişebilir. Hafif olgularda anemi kemik iliği tarafından kompanse edilirse erken dönemde tanı almayabilirler. Genellikle tanı daha geç dönemde konur. Ancak aile öyküsünün olması, periferik yaymada sferositoz gibi eritrosit morfolojisinde anormallik saptanması ilk birkaç haftada tanı konmasını sağlayabilir.^{3,8} Yaşamının 7. gününde exchange sınırında hiperbilirubinemi ile başvuran anti-E subgrup uygunsuzluğu saptanan, hereditör sferositoz tanısı alan ve yoğun fototerapi ve intravenöz immünglobulin (IVIg) ile başarılı şekilde tedavi edilen bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

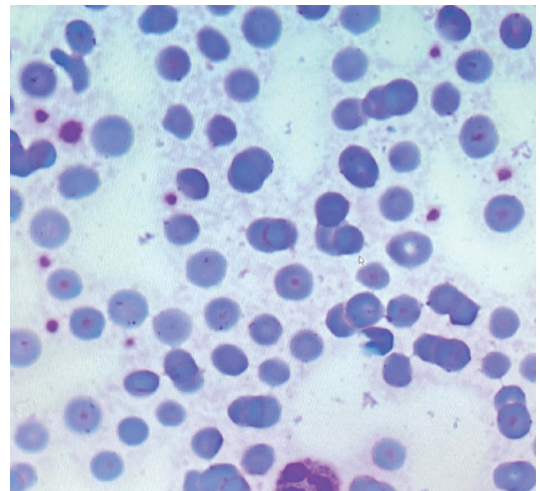
OLGU SUNUMU

Yirmi dört yaşında hereditör sferositoz tanılı annenin birinci gebeliğinden 38 haftalık olarak 3610 gram sezaryen ile doğan kız bebek yaşamının 7. gününde total bilirubin 26,7 mg/dL olması nedeniyle dış merkezden sevkle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Dış merkezde yaşamının ilk 24 saati sarılığı olduğu ve 4 gün aralıklı fototerapi aldığı belirtildi. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık olmadığı, annede, teyzede, anneanne ve anneannenin iki kız kardeşinde ve anneannenin babasında hereditör sferositoz olduğu ve splenektomi olduğu öğrenildi (Şekil 1). Fizik muayenesinde ağırlık 3650 g (10-25p), boy 50 cm (50p), baş çevresi 35 cm (10-25p), kalp atım hızı 158/dk, solunum sayısı 50/dk, kan basıncı 65/40 (50p) mmHg saptandı. Bebeğin fizik muayenesinde topuklara kadar ikterik görünümdeydi. Diğer sistem bakıları olağandı. Hemogramında lökosit: 6810/mm³, hemoglobin: 14,8 g/

dL, Hct: %39,6, MCV: 100 fl, MCHC: 37,3 g/dL, trombosit 390000/mm³ saptandı, periferik yaymasında %50 sferositoz saptandı (Şekil 2). Retikülosit %1,41 (postnatal 7. günde normal retikülosit sayısı: <%1) idi. Biyokimyasında aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, albümin, üre, kreatinin, iyonları normal ve C-reaktif protein negatif bulundu. Yaşamının ilk 24 saat sarılık öyküsü olması nedeniyle bakılan kan gruplarında anne ve bebek kan grubu B Rh (+), direkt coombs negatif idi. Subgrup analizinde anne E negatif, bebek E pozitif bulundu. Anne bebek arasında anti-E subgrup uygunsuzluğu saptandı. Anti-E subgrup uygunsuzluğu ve hereditör sferositoz tanısı alan ve kan değişim sınırının üstünde hiperbilirubinemi olan olguya yoğun fototerapi başlandı. Kan değişim hazırlığı başlandı. 1 gr/kg IVIG tedavisi verildi. Fototerapinin 2. saatinde bilirubin düzeyi 19 mg/dL'ye geriledi. Kan değişim gereksinimi olmadı. Fototerapi tedavisinin 24. saatinde bilirubin değeri 14,3 mg/dL olan hastanın fototerapi tedavisi kesildi. Yatışında rebound hiperbilirubinemi nedeniyle 5 gün aralıklı fototerapi tedavisi uygulandı. Yaşamının 14.



Şekil 1. Olgunun soyağacı



Şekil 2. Olgunun periferik yayması

gününde bilirubin değeri 13,6 olan hasta taburcu edildi. Poliklinik takibinde yaşamının 19. gününde hemoglobin düzeyi 8,7 mg/dL ve serum total bilirubin düzeyi 17,09 mg/dL olan olgu yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Subgrup uygun eritrosit süspansiyonu verildi. Bir gün hastane yatışı sonrası taburcu edildi.

TARTIŞMA

Yenidoğan sarılığı, yenidoğan dönemindeki bebeklerde en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemi bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. İndirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan bebeklerde en sık görülen hemolitik indirekt hiperbilirubinemi nedeni ABO ve Rh uyuşmazlığı, G6PD eksikliği ve subgrup uyuşmazlığıdır.² Subgrup uygunsuzlukları, yenidoğanın hemolitik hastalıklarının %3-5 kadarını oluşturmaktadır. C, c, E, e, Kell, Duffy, Diego, Kidd ve MNS kan grubu antijenleri anne ve bebek arasındaki en sık uyuşmazlığa neden olan subgrup antijenlerdir. Bu subgruplardan anti-E sıklığı %14 olarak bildirilmiştir.^{3,5} İzomünizasyon mekanizması Rh uyuşmazlığına benzerdir. Direkt coombs testi pozitif veya negatif olabilir. Yapılan çalışmalarda subgrup uyumsuzluklarında direkt coombs testi yaklaşık 1/3 olguda pozitif olarak saptanmıştır. Subgrup uygunsuzluğunda klinik tablo değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde hafif sarılık ve anemi ile gidebileceği gibi hidrops fetalis gibi ağır bir tablo ile de sonuçlanabilir.^{9,10} Özellikle anti-E ve anti C subgrup uygunsuzluğu, yenidoğanda ciddi hemolitik hastalığına yol açabilir.^{6,7} Olgumuzda yaşamının ilk 24 saati içinde indirekt hiperbilirubinemi saptanması ve fototerapi öyküsü olması nedeniyle anne ve bebekten bakılan kan gruplarında ABO, Rh uyuşmazlığı saptanmadı. Diğer izomün hemolitik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri açısından bakılan anne ve bebek arasında anti-E subgrup uygunsuzluğu saptandı.

Herediter sferositoz, hücre zarı proteinlerini kodlayan genlerde hasar sonucu oluşan eritrosit membran defekti grubundan hastalıktır. Bu hasar sonucunda eritrositler normal bikonkav şekillerinden sferositlere dönüşür. Oluşan sferositler gerilmeye dayanıksızdır ve kırılmalı hale gelmeleri nedeniyle dalak tarafından tutulurlar ve bunun sonucunda hemolitik anemi meydana gelir. En sık olarak hücre membran proteinlerinden ankrin, spektrin, band 3, band 4.2 proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu hastalık meydana gelir. Mutasyonların yaklaşık %75'i otozomal dominant geçişlidir. Hastalık her yaşta ve her şiddette ortaya çıkabilir. En önemli klinik bulguları anemi, sarılık ve splenomegalidir.¹¹ Yenidoğan döneminde herediter sferositozun en sık klinik bulgusu sarılıktır. Yenidoğan dönemindeki sarılıkların %7-8'inden sorumlu

tutulmaktadır. Bu dönemde fototerapi ve/veya exchange transfüzyon gereksinimi olabilir. Anemi, yenidoğan döneminde karşımıza çıkan en sık ikinci klinik bulgudur. Anemi doğumdan birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Ancak en sık yaşamın ikinci veya üçüncü haftalarında anemi ortaya çıkar.^{8,12} Tanıda fizik muayene bulguları ve aile öyküsü önemlidir. Hastaların yapılan periferik yaymasında sferositler görülür.¹³ Tam kan sayımında anemi, retikülositoz görülür, MCHC değeri genellikle yüksektir. İndirekt hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği, haptoglobin düşüklüğü gibi hemolizi gösteren laboratuvar sonuçları tanıda önemlidir. Direkt antiglobulin testi negatiftir. Osmotik fragilite testi, eosin-5-maleimid bağlanma testi, gliserollizis testi gibi daha spesifik testler kesin tanıyı koymada yardımcıdır.¹²⁻¹⁵ Olgumuzun aile öyküsünde anne tarafında herediter sferositoz tanısı olması ve yapılan tetkiklerinde periferik yaymasında %50 sferositoz saptanması, yaşamının 3. haftasında sarılıkla birlikte eritrosit transfüzyonu gereksinimine neden olan anemisi olması nedeniyle herediter sferositoz tanısı aldı, gen analizi gönderildi.

Anti-E subgrup uygunsuzluğuna bağlı gelişen sarılık tedavisinde fototerapi yeterli olmakla birlikte nadir olarak kan değişimi ya da IVIG gereksinimi olmaktadır.^{16,17} Bizim olgumuzda yaşamının 7. gününde exchange sınırında hiperbilirubinemi ile başvurdu ve yoğun fototerapi ve IVIG ile kan değişimine gerek kalmadan başarılı şekilde tedavi edildi. Anti-E subgrup uygunsuzluğu ile birlikte herediter sferositoz tanısı alan olgumuzda gelişen hemolize sekonder anemi nedeniyle eritrosit transfüzyonu yapıldı.

SONUÇ

Sonuç olarak yaşamın ilk 24 saatinde fototerapi ihtiyacı gerektiren sarılık varlığında ABO ve Rh uyuşmazlığı saptanmadığında buna neden olabilecek subgrup uygunsuzluğunun düşünülmesi gerektiğini ve yenidoğan sarılığının nadir nedenlerinden olan herediter sferositoz için ayrıntılı anamnezin önemini vurgulamak istedik. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi sonraki haftalarda ciddi anemi gelişme riski açısından hastaların taburculuk sonrası yakın takibinin önemini belirtmek istedik.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.T., Konsept: S.T., Dizayn: S.T., Veri Toplama veya İşleme: S.T., S.A., Analiz veya Yorumlama: S.T., Literatür Arama: S.T., S.A., Yazan: S.T., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):86-100.
2. Stoll BJ, Kleigman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kleigman R, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: 2004. p. 592-607.
3. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol.* 1997;89:272-5.
4. Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2005;105:24-8.
5. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, Mocan H, Yıldırım A, Soyulu H. Kell C and E subgroup incompatibilities in neonates with indirect hyperbilirubinemia. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 1996;5:93-8.
6. Sarici SU, Alpay F, Yeşilkaya E, Özcan O, Gökçay E. Hemolytic disease of the newborn due to isoimmunization with anti-E antibodies: a case report. *Turk J Pediatr.* 2002;44:248-50.
7. Strohm PL, Iams JD, Kennedy MS. Hemolytic disease of the newborn from anti-E. A case report. *J Reprod Med.* 1988;33:404-6.
8. Will A, Henderson CA, Jnah AJ, Newberry D. Hereditary Spherocytosis in the Neonatal Period: A Case Report. *Neonatal Netw.* 2017;36:280-8.
9. Özdemir ÖMA, Küçüktaşçı K, Şahin Ö, Eliaçık Ç, Ergin H. Yenidoğanda Anti-E'ye Bağlı Subgrup Uyuşmazlığı: İki Olgu Sunumu Olgu Sunumu. *ADU Tıp Fak Derg* 2014;15: 77-8.
10. Can E, Özkaya H, Meral C, et al. Anti-C'ye bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı ve uzamış sarılığı: üç vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2009;52:88-90.
11. Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics.* 2015;135:1107-14.
12. Tan AW, Leung P, Patil UP. Tokyo-1 Mutation: Hereditary Spherocytosis in a Hispanic Newborn Presenting as Early Onset Severe Hyperbilirubinemia. *Fetal Pediatr Pathol.* 2018;37:296-300.
13. Wang X, Zhang A, Huang M, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients With Hereditary Spherocytosis in Hubei Province of China. *Front Genet.* 2020;11:953.
14. Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary Spherocytosis - Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia (Bucur).* 2017;112:110-6.
15. Farias MG. Advances in laboratory diagnosis of hereditary spherocytosis. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:944-8.
16. To WW, Ho SN, Mok KM. Anti-E alloimmunization in pregnancy: management dilemmas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003;29:45-8.
17. Özcan M, Sevinç S, Erkan VB, Yurdugül Y, Sarıcı SÜ. Hyperbilirubinemia due to minor blood group (anti-E) incompatibility in a newborn: a case report. *Turk Pediatr Ars.* 2017;52:162-4.

Nadir Bir Senkop Nedeni: Frontal Lop Absesi

A Rare Cause of Syncope: Frontal Lobe Abscess

© Gülşen YALÇIN¹, © Emel BERKSOY², © Şule DEMİR², © Gamze GÖKALP², © Murat ANIL³

¹Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Acil Bölümü, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Acil Bölümü, İzmir, Türkiye

³İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

Atrf: Yalçın G, Berksoy E, Demir Ş, Gökalp G, Anıl M. A Rare Cause of Syncope: Frontal Lobe Abscess. Forbes J Med 2022;3(1):95-98

ÖZ

Ön dört yaşında kız çocuk hasta, senkop nedeniyle 112 ambulansla çocuk acil servise getirildi. Hastaya senkop algoritmasına uygun yaklaşıldı. İlk bulgular normal çıktığı için konversiyon düşünüldü. İzlemde yüksek ateş ve fokal nöbet geçirmesi nedeniyle çekilen kraniyal manyetik rezonansda frontal sinüzit ve abse saptandı. Bu olgu sunumunda acil serviste senkop nedeniyle gelen çocuk hastalarda algoritmik yaklaşımın önemi vurgulanmak istendi.

Anahtar Kelimeler: Beyin absesi, frontal sinüzit, senkop

ABSTRACT

A fourteen years-old girl was admitted to the emergency department by 112 ambulances due to syncope. The patient was treated according to the syncope algorithm. Conversion was considered because initial findings were normal. In the follow-up, high fever and focal seizure were observed. Frontal sinusitis and abscess were detected in cranial magnetic resonance. In this case report, we wanted to emphasize the importance of algorithmic approach in children with syncope in the emergency department.

Keywords: Cerebral abscess, frontal sinusitis, syncope

Geliş/Received: 08.09.2021

Kabul/Accepted: 02.11.2021

**Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:**

Dr. Gülşen YALÇIN, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Acil Bölümü, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 558 60 29

✉ drgyalcin@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5938-2619



GİRİŞ

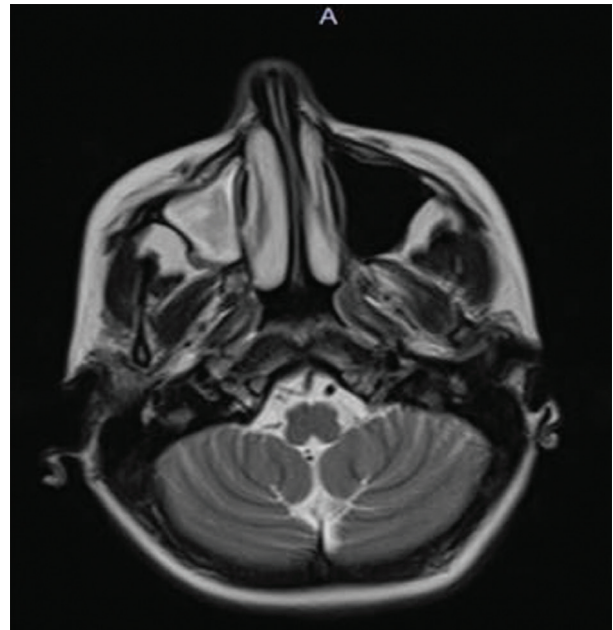
Senkop, geçici ve yaygın serebral hipoperfüzyona bağlı oluşan ani bilinç ve postural tonus kaybı olarak tanımlanır.¹ Kendi başına bir hastalık değil, altta yatan bir bozukluğun belirtisidir. Çocukluk çağıında sıklıkla iyi huylu olmasına rağmen, ciddi bir hastalığın belirtisi olabilir. Bu nedenle, senkop nedeniyle gelen bütün çocukların, yaşamı tehdit eden nörolojik, kardiyak veya kardiyak olmayan ciddi patolojileri dışlamak için ayrıntılı değerlendirilmeleri gerekir.¹ Senkop çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir. En sık görülen (%52,2) oranında nöro-kardiyojenik (vazovagal) senkoptur.² Hastalarda, nörolojik semptomlara enfeksiyon bulguları eşlik ediyorsa, intrakraniyal enfeksiyonlardan şüphe edilmelidir. Bu yazıda senkop nedeniyle acil servise getirilen; izleminde ateş ve nöbet görülmesi nedeniyle çekilen kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemeye frontal lobta apse tanısı alan olgu sunuldu. Bu yazıda, senkop nedeniyle acil servise getirilen, etiolojide beyin absesi saptanan bir olgu aracılığı ile senkop hastasına yaklaşımın vurgulanması amaçlanmıştır.³

OLGU SUNUMU

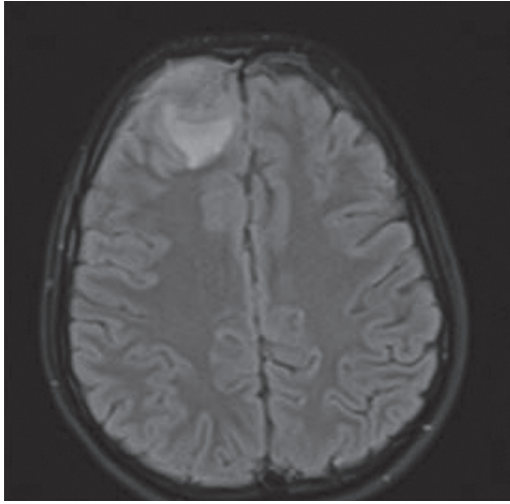
On dört yaşında kız çocuk hasta, senkop nedeni ile acil sağlık hizmetleri ambulansı ile çocuk acil servisine getirildi. Hastanın sabah iyi olduğu, okula gittiği ve ders dinlerken bir iki saniye süren bilinç kaybı yaşadığı, kısa sürede kendine geldiği belirtildi. Bayılma esnasında kısa süreli postural tonus kaybı olduğu, ancak kasılma, idrar kaçırma ve ağızdan köpük gelme olmadığı öğrenildi. Öncesinde açlık, baş dönmesi, göz kararması, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, hızlı nefes alıp verme belirtilmedi. Tıbbi öyküde, kronik hastalık, ilaç alımı, toksik madde ile temas, travma, aritmi, önceden geçirilmiş senkop, konjenital kalp hastalığı belirtilmedi. Başvurudan yaklaşık iki hafta önce baş ağrısı ve burun akıntısı yakınmasıyla doktora başvurduğu fakat reçete edilen antibiyotik tedavisini uygulamadığı öğrenildi. Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, konjesyon, öksürük, baş ağrısı, ateş gibi devam eden sinüzit yakınmaları belirtmedi. Aile öyküsünde epilepsi, ani ölüm, erken yaşta kalp hastalığı, aritmi, kardiyomyopati, sağırılık gibi hastalıklar saptanmadı. Hasta acil servise geldiğinde, bilinç açık, Glaskow Koma Skoru 15, ateş 37,2 °C, nabız 118/dakika, tansiyon arteriyel 101/67 mmHg, oksijen satürasyonu %96 (oda havasında), parmak ucundan kan şekeri 80 mg/dL saptandı. Ayrıntılı nörolojik ve kardiyovasküler sistem muayenesi dahil olmak üzere tüm fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Bu sonuçla etiolojide konversiyon bozukluğu düşünüldü. Elektrokardiyografi, hemogram, ile beta insan koryonik gonadotropini (hCG) hormon düzeyi normal bulundu. Acil servis izleminin ikinci saatinde, bilinç kaybı olan motor başlangıçlı tonik vasıflı fokal nöbet izlendi. Nöbet 3-4 dakika süren ağızdan köpük gelme, gözlerde

sağa kayma, sağ kolda ve bacakta tonik kasılma şeklinde oldu. Nöbet esnasında idrar kaçırması oldu ve intravenöz midazolam 0,1 mg/kg uygulandı.

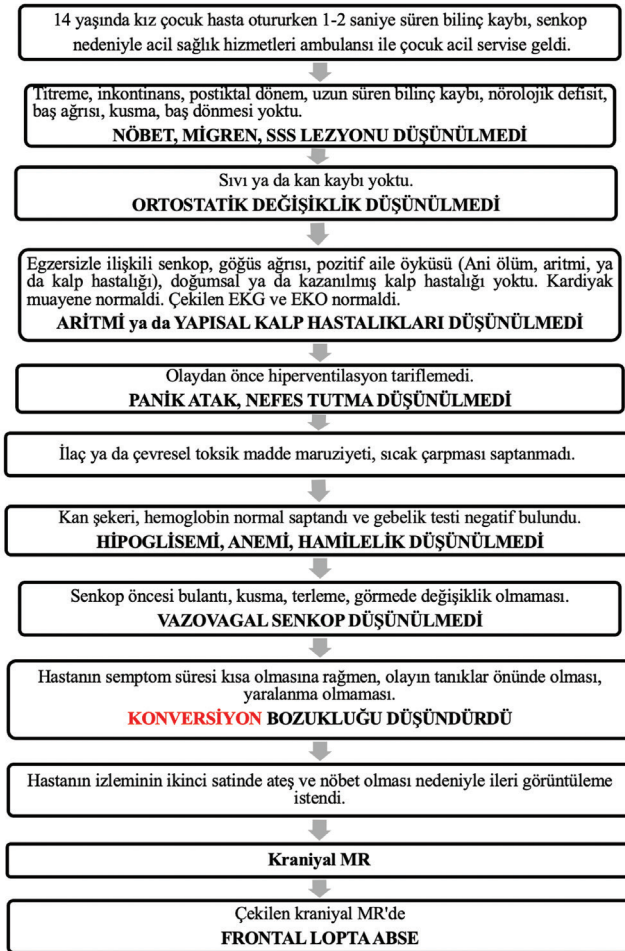
Midazolam sonrası nöbeti duran hastanın ateşi 38,2 °C saptandı ve tekrarlanan tetkiklerinde lökosit $25,4 \times 10^3$ uL, nötrofil $13,7 \times 10^3$ uL, hemoglobin 12,6 g/dL, trombosit 525×10^3 uL, C-reaktif protein 25,4 mg/L (normal 0-5), prokalsitonin 0,21 ng/mL (normal 0,04-0,1) idi. Kontrastsız kraniyal MR görüntüleme tetkikinde frontal, ethmoidal ve maksiller sinüslerde aerasyon kaybı ve periferik mukozal kalınlaşma (Şekil 1) ve sağ frontal lob superior ve interhemisferik en kalın yerinde 6 mm boyutta subdural ampiyem ve frontal lobda superior frontal girus anteriorunda serebrit ile 1-1,5 cm boyutunda abse saptandı (Şekil 2). Çocuk enfeksiyon ve nöroloji doktorlarının önerisi ile sefotaksim 200 mg/kg/gün, metronidazol 25 mg/kg/gün, vankomisin 60 mg/kg/gün, levetirasetam 20 mg/kg/gün başlandı ve hasta acil operasyona alındı. Sağ frontal bölgede 6x4 cm'lik kraniotomi yapıldı. Sağ frontal bölgede kortekse doğru uzanım gösteren abse drene edildi. Antibiyotik tedavisinden önce kültür örnekleri alındı. Alınan kan, doku biyopsisi, apse materyeli, anerop ve mantar kültürlerinde üreme saptanmadı. Servis izleminde alınan serum immünglobülinler ve viral serolojilerinde patoloji saptanmadı. Operasyon sonrası yapılan elektroensefalografi ve ekokardiyografi normal idi. Son çekilen kontrastlı beyin MR görüntülemeye sağ frontal bölgede operasyona bağlı defektif görünüm ve bu alanlarda durada hafif kalınlaşma dışında patoloji saptanmadı. Genel durumu ve fizik muayenesi normal olan hasta altı hafta sonunda taburcu edildi.



Şekil 1. Sağ frontal sinüzit ile uyumlu manyetik rezonans görüntüleme



Şekil 2. İntrakraniyal sağ frontal lobda apse ile uyumlu manyetik rezonans görüntüleme



Şekil 3. Acil servise senkop nedeniyle getirilen on dört yaşındaki kız çocuk hastaya algoritmik yaklaşım

SSS: Santral sinir sistemi, MR: Manyetik rezonans, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi

TARTIŞMA

Senkop, çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen paroksizmal bozukluklardan biridir. Genellikle ciddi bir nörolojik sekel olmadan kendiliğinden düzeldir.⁴ Çocukluklarda acil servis başvuruların %1-2'sini oluşturmakta olup vasovagal senkop en sık nedendir.⁵ Senkop geçirmiş çocuğa, acil serviste algoritmik bir değerlendirme ile yaklaşmak ve yaşamı tehdit eden patolojileri saptamak gereklidir.

Acil serviste olayın ayrıntılı öyküsü, öz ve soy geçmişi sorgulanması, tam fizik bakı yapılmalıdır. İlk tetkik olarak kan şekeri, hemoglobin ölçümü ile menarş sonrası kızlarda beta hCG hormonu bakılmalıdır.¹ Hastamızda acil servis izleminde ilk bir saat içinde güncel rehberlere uygun yaklaşım yapıldı (Şekil 3).⁶ *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* komplike olmayan akut bakteriyel sinüzitin en sık nedenidir. Pediatrik hastalarda bu enfeksiyonların intrakraniyal tutulumunda %27 morbitide ve %3,3 oranında mortalite görülmektedir.⁷ Bu hastalarda klinik tanı zordur. Yaygın belirtileri ateş, baş ağrısı, nöbetler, papil ödem veya yeni ortaya çıkan nörolojik bulgulardır.⁸ İntrakraniyal komplikasyon şüphesi varsa, erken ileri görüntüleme yapılmalıdır.⁸ Kronik otit, mastoidit, diş enfeksiyonları, kafa travması, operasyon sonrası, tümörlerde metastatik yayılım, endokardit, pulmoner enfeksiyonlar, konjenital kalp hastalıkları, immünoşüpresyon durumlarında da beyin absesi görülebilir. Olgumuzda ayrıntılı anamnez, muayene ve laboratuvar tetkiklerinde bu hastalıklar düşünülmedi. Absenin lokalizasyonu ve soliter bir lezyon olması nedeniyle, enfeksiyonun sinüsten frontal lob bölgesine yayılımı nedeniyle oluştuğu tahmin edildi. Olgumuzda öyküde sinüzit ile uyumlu yakınmaların olması; verilen antibiyotik tedavisini kullanmaması nedeni ile komplikasyon geliştiği düşünüldü. Hastanın yakınmalarının 12 haftadan kısa olması nedeniyle akut sinüzit düşünülmeyle beraber kraniyal MR görüntülerinde hava sıvı seviyelerinin olmaması ve mukozal kalınlaşma saptanması nedeniyle enfeksiyonun kronik süreçte olduğu düşünüldü. Sinüzite bağlı apselerde en yaygın etkenler hala üst solunum yolu enfeksiyonu yapan mikroorganizmalarıdır. Etiyolojik önem sırasına göre, aerobik ve anaerobik streptokoklar (%60-70), Gram-negatif anaerobik basil (%20-40), enterobakterler (%20-30), *Staphylococcus aureus* (%10-15) ve mantarlar (%1-5) oluşturur. Bununla birlikte, yaklaşık %20 olguda, hiçbir organizma izole edilememektedir.⁹ Tipik tedavi, uzun bir antibiyotik tedavisi ile kombine cerrahi drenajdır. Tedavi kültür sonuçlarına göre ayarlanmalı ve 6-8 haftalık bir parenteral antibiyotik uygulanmalıdır. Komplike olmayan ve iyi tanımlanmış bir absenin tamamen cerrahi olarak çıkarıldığı seçilmiş olgularda, daha kısa tedavi süreleri (3-4 hafta) yeterli olacaktır. Bununla birlikte bazı otörler, nüksü önlemek için 2-3 ay ek oral antimikrobiyal

tedavi önermektedir. Olgumuzun hiçbir kültüründe üreme saptanmadı ve altı hafta boyunca intravenöz antibiyotik tedavisi verildi.

Çocuklarda senkopun büyük çoğunluğu vazovagal olmasına rağmen nadir senkop nedenleri olarak mediastinal Schwannoma, mide tümörü ve pulmoner embolizm gibi hastalıklar literatürde bildirilmiştir.¹⁰⁻¹² Hastada predispozan faktörler (diabetes mellitus, hipertansiyon, immobilité, cerrahi, obezite, gebelik, konjestif kalp veya solunum yetmezliği, otoimmün hastalıklar, vb.) ve öksürük, solunum sıkıntısı, hemoptizi, göğüs ağrısı klinik bulgularının olmaması nedeniyle pulmoner embolizm dışlandı. Çekilen akciğer grafisinde patoloji saptanmadığı için mediastinal tümörler dışlandı. Epigastrik ağrı, bulantı, kusma yakınması olmaması ve muayenesinde karın hassasiyeti, kitle saptanmadığı için mide tümörü dışlandı. Olgunun okuldayken geçirdiği akut bilinç kaybının frontal lob epilepsisinden ayırıcı tanısı yapıldı. Frontal lob nöbetleri birçok klinik tablo oluşturan, kısa süreli (<30 saniye) ve özellikle uyku sırasındaki görülür. Hipermotor davranışlar, otomatizm, vokalizasyon ile karakterizedir. Özellikle monitorizasyon sırasındaki iktal EEG'de gözlenen epileptik aktivite kesin tanıyı koydurur. Bizim olgumuzda nöbetin bir kez gözlenmesi ve özellikleri nedeniyle frontal lob epilepsisi düşünülmedi. Bu nedenle EEG telemetri çalışması yapılmadı.

SONUÇ

Senkop, çocukların yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkileri olan acil durumdur. Senkop nedeniyle değeriendirilen hastalarda ek nörolojik semptomlar var ise intrakraniyal patoloji açısından ileri görüntüleme yöntemleri hızla istenmelidir. Senkoplu olguya uygun yaklaşım erken tanıyı ve uygun tedaviyi sağlarken; gereksiz tetkikleri ve zaman kaybını da önlemektedir.

Etik

Hasta Onayı: Hastanın anne ve babasından sözlü ve yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değeriendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.Y., Konsept: G.Y., Dizayn: M.A., Veri Toplama veya İşleme: E.B., Analiz veya Yorumlama: G.G., Literatür Arama: Ş.D., Yazan: G.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Singhi P, Saini AG. Syncope in Pediatric Practice. *Indian J Pediatr.* 2018;85:636-40.
2. Zavala R, Metais B, Tuckfield L, DelVecchio M, Aronoff S. Pediatric Syncope: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36:442-5.
3. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2017;14:e155-e217.
4. Schunk PC, Ruttan T. Pediatric Syncope: High-Risk Conditions and Reasonable Approach. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36:305-21.
5. Hu E, Liu X, Chen Q, Wang C. Investigation on the Incidence of Syncope in Children and Adolescents Aged 2-18 Years in Changsha. *Front Pediatr.* 2021;9:638394. doi:10.3389/fped.2021.638394.
6. Fleisher ve Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency Medicine In: T. Bram Welch-Horan, Rohit P. Sheno(eds) Syncope. 7nd ed. Philadelphia, Wolters Kluwer;2016:491-7.
7. Chorney SR, Buzi A, Rizzi MD. Frontal Sinus Drainage in Acute Pediatric Sinusitis With Intracranial Complications. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;1945892421991311.
8. De Vita C, Sollini G, Zoli M, Mazzatenta D, Pasquini E. When is a multidisciplinary approach required in management of intracranial complications of sinonasal inflammatory disorders? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021;41:67-75.
9. Sahbudak Bal Z, Eraslan C, Bolat E, Avcu G, Kultursay N, et al. Brain Abscess in Children: A Rare but Serious Infection. *Clinical Pediatrics.* 2018;57:574-9.
10. Sayin S, Gökdemir R, Bursalı B. Schwannoma as a rare cause of syncope: A case report. *J Surg Med.* 2018;2:184-6.
11. Gumuscu B, Norwood K, Parker GA, Bridges CL, Rountree CB. Well-differentiated neuroendocrine tumor of the stomach: A rare case at an uncommon site. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:4260.
12. Ronco R, Catalan J, Salgado C, Vogel A. Syncope: a rare presentation of massive pulmonary embolism in a previously healthy girl. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:287-9.